BENZODIAZEPINE IN KOMBINATION MIT ETOMIDATE

Bruno Ebenberger

München 1980

1981

Aus der Anaesthesieabteilung (Vorstand Prof.Dr.A.Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor Prof.Dr.F.Holle)

BENZODIAZEPINE IN KOMBINATION MIT ETOMIDATE

Eine elektroenzephalographische Studie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bruno Ebenberger
aus München

1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A.Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F.Holle

Dekan: Prof. Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.1.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL	3
2.1.	Pharmaka	3
2.1.1.	Etomidate	3
2.1.2.	Diazepam	4
2.1.3.	Lormetazepam	5
2.1.4.	Dosierung und Injektionszeit	5
2.2.	Versuchspersonen	6
3.	METHODE	7
3.1.	Versuchsaufbau	7
3.2.	Meßgrößen	9
3.3.	Versuchsablauf	11
3.4.	Versuchsauswertung	12
3.4.1.	EEG	12
3.4.2.	Okulogramm	14
3.4.3.	Graphoelemente	15
3.5.	Statistik	16
4.	ERGEBNISSE	19
4.1.	EEG-Originalkurven von zwei Probanden	21
4.1.1.1.	Versuch 8a: Diazepam - Etomidate	21
4.1.1.2.	Versuch 8b: Lormetazepam - Etomidate	29
4.1.1.3.	Vergleich	38
4.1.2.1.	Versuch10b: Diazepam - Etomidate	38
4.1.2.2.	Versuch10a: Lormetazepam - Etomidate	44
4.1.2.3.	Vergleich	52
4.2.	Vigilanzmittelwerte mit Standardabweichung und Mittelwert-Okulogramm	53
4.2.1.	Mittelwerte: Diazepam - Etomidate	53
4.2.2.	Mittelwerte: Lormetazepam - Etomidate	56
4.3.	Vergleich (F-Test) und Signifikanzdarstellung	58

4.4.	Vergleich der Okulogramm-Mittelwerte	61
4.5.	Vergleich besonderer Graphoelemente	63
4.5.1.	Einzelwerte	63
4.5.2.	Mittelwerte	64
4.6.	Nebenwirkungen	66
4.6.1.	Myokloni	66
4.6.2.	Venenschmerzen	67
5.	DISKUSSION	68
6.	ZUSAMMENFASSUNG	74
7.	EINZELVIGILOSOMNOGRAMME	75
8.	LITERATURNACHWEIS	96

1. EINLEITUNG

Mit der raschen Entwicklung neuer Substanzen wachsen in der Anästhesie die Forderungen nach risikoarmen Narkotika. Nach über fünfjähriger Erprobungszeit ist seit November 1977 das Kurzhypnotikum Etomidate (Hypnomidate^{R}) im Handel, das gegenüber den bisher gebräuchlichen Narkotika viele Vorteile bringt (7,8), vor allem die sehr geringe Kreislaufbelastung (6) und das Nichtauftreten von anaphylaktoiden Reaktionen, woraus man das Fehlen einer Histaminliberation schloß (9). Es besitzt jedoch keine analgetische Wirkung (21).
Wegen der Nebenwirkungen Myokloni und Venenschmerz (10) stellt sich dem Wunsche nach Weiterentwicklung der Substanz selbst die Forderung nach einer günstigen Prämedikation, die neben deren Herabsetzung vor allem auch die Wirkungsdauer der Substanz beeinflussen und dadurch die Dosen weiterer Narkotika reduzieren könnte.
Dazu haben sich die Substanzen aus der Benzodiazepinreihe in umfangreichsten Untersuchungen als geeignet erwiesen (49). Durch Veränderung entsprechender Substituenten am Grundgerüst der Benzodiazepine entstanden aus dem ersten klinisch verwendeten Benzodiazepin Chlordiazepoxyd (Librium^{R}) neue Generationen mit spezifischen Wirkungsspektren (50). Eine führende Rolle in der Prämedikation nahm das von Sternbach und Reeder anfangs der sechziger Jahre (47) synthetisierte Diazepam (Valium^{R}) ein. Mit ihm soll ein jüngst entwickeltes Benzodiazepinderivat, das Lormetazepam (Schering SHF 312) verglichen werden. Sie wurden alleine und nach jeweils folgender zusätzlicher Injektion von Etomidate im Rahmen einer Gesamtstudie untersucht.
Da anaphylaktoide Reaktionen zu den schweren Komplikationen bei der Narkoseeinleitung zählen, stellte sich die Frage, ob das neue Tranquillantium Histamin freisetzt. Auch Diazepam wurde daraufhin bisher nur mit der relativ unspezifischen Methode der Gesamtbluthistaminbestimmung untersucht. Sogar durch Etomidate wird eine Histaminliberation in Aussicht

gestellt, die geringer ausgeprägt und verzögert auftretend durch medikamentöse Interaktion und Sensibilisierung (54) zustande komme.
Alle drei Pharmaka wurden in der Studie mit der spezifischen Methode der Plasmahistaminbestimmung (31), subjektiver Symptomatik der Versuchspersonen sowie Beobachtung sichtbar werdender Überempfindlichkeitsreaktionen geprüft.
Die Stoffwechsellage, die die Benzodiazepine allein und in Kombination mit Etomidate hervorrufen, wurde mittels arterieller Blutgasanalysen untersucht (55). Dabei ist besonders eine eventuelle Atemdepression im Sinne einer Kumulation zweier Substanzen von Interesse, um eine daraus entstehende respiratorische Azidose auszuschließen, welche selbst wieder eine Histaminliberation begünstigen könnte.
Schließlich soll als Ziel der vorliegenden Studie ein Vergleich der Schlaftiefen anhand des EEG's hergestellt werden.
Außerdem ist die suppressorische Potenz beider Benzodiazepine bezüglich möglicher Myokloni und Venenschmerzen nach Gabe von Etomidate zu erfassen.
Um die Benzodiazepine vergleichen zu können, müssen sich die gewünschten pharmakologischen Veränderungen im Körper, also der gleichtiefe hypnotische Effekt entsprechen. Danach richtet sich die Dosiswahl des neuen Pharmakons, so daß die Ergebnisse, wie Eintritt der Wirkung, Anhalten der Wirkung, Wirkungsverstärkung von Etomidate, Nebenwirkungen, EKG, Atmung und Blutgase vergleichbar werden.
Die von uns gewählte Dosis des Lormetazepam, das den in der Narkoseeinleitung gebräuchlichen 10 mg/70 kg KG Diazepam entspricht, gründet sich auf orientierende Studien von Kalbfleisch (23) und Woeller (56) und der klinischen Erfahrung von einigen hundert Narkosen an der Chirurgischen Abteilung der Universitätspoliklinik München.

2. MATERIAL

2.1. Pharmaka

2.1.1 Etomidate:

Etomidate ist ein i.v. applizierbares Kurzhypnotikum ohne analgetische Wirkung (21). Chemisch ist es nicht verwandt mit Barbituraten und anderen bisher zur i.v. Narkose benutzten Substanzen, ein Äthyl-1-(a-methyl-benzyl)-imidazol-5-carboxylat mit dem Molekulargewicht von 244,28(Abb. 1).

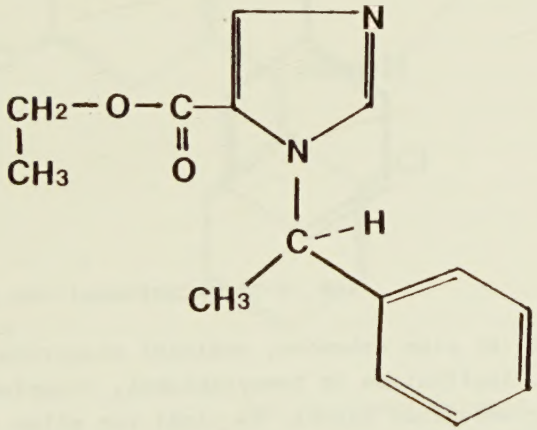


Abb. 1 Strukturformel von Etomidate

Etomidate liegt in Form der freien Base vor und ist gelöst in 35 % Propylenglycol. Es wird vor allem zur Einleitung von Neuroleptanalgesien und Inhalationsnarkosen benützt.

2.1.2 Diazepam:

Diazepam ist ein Tranquillantium mit der chemischen Struktur eines 7 chlor-1,3 dihydro-1-methyl-5 phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Abb. 2).

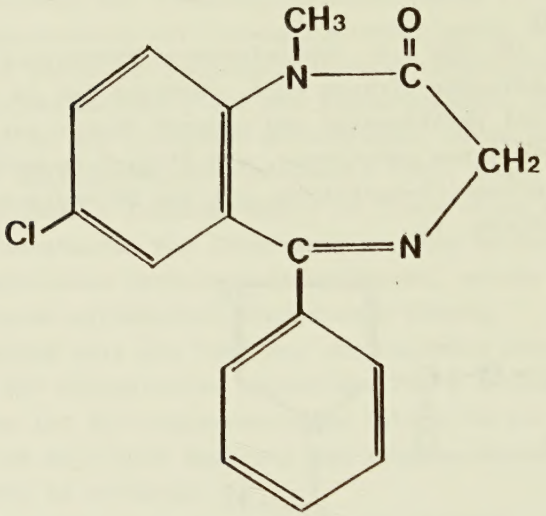


Abb. 2 Strukturformal von Diazepam

Diazepam ist eine schwache, schlecht wasserlösliche Base, zur i.v. Applikation in Benzylaklohol, Propylenglycol und Natriumbenzoat gelöst. Es wirkt vor allem am limbischen System und Hypothalamus, in denen emotionelle Reize verarbeitet werden. Es verstärkt die Hemmung polysynaptischer Reflexe und bewirkt dadurch eine Entspannung der quergestreiften Muskulatur (25,42). Durch die Dämpfung dieser Bereiche kommt es zu einer psychisch entspannenden, sedativ-schlaffördernden und vegetativ stabilisierenden Wirkung (35). Dies wird in der Anästhesiologie besonders zur Prämedikation und in der postoperativen Phase, aber auch bei Kombinationsnarkosen ausgenützt (16,14,20,32,51). Diazepam kann dosisabhängig leicht blutdrucksenkend und atemdepressiv wirken, Schmerzen bei der i.v.Injektion verursachen sowie zu Schläfrigkeit und Muskelschwäche führen (18).

2.1.3 Lormetazepam:

Lormetazepam ist ein Chlordiazepinderivat mit den für Benzodiazepine typischen Wirkungen. Chemisch ist es ein 7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (Abb. 3).

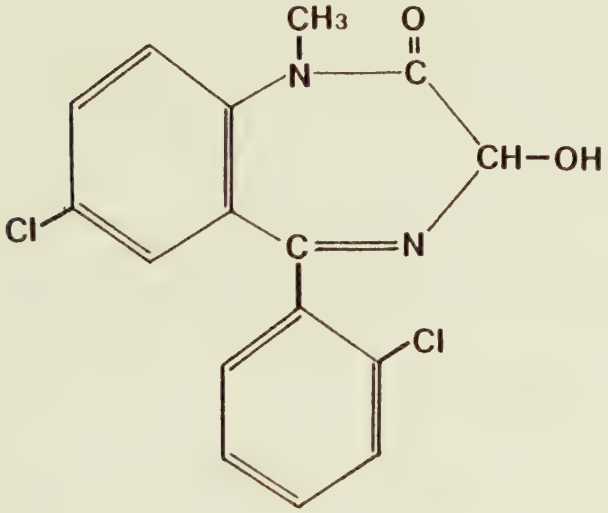


Abb. 3 Strukturformal von Lormetazepam

Lormetazepam hat ein Molekulargewicht von 335,19 und ist in Propylenglycol gelöst. In Wasser ist es praktisch unlöslich (41). Es ist bisher an über 1000 Patienten an der Chirurgischen Poliklinik München zur Prämedikation per os als auch parenteral verabreicht worden.

2.1.4 Dosis und Injektionszeit:

In der einheitlichen Injektionszeit von 60 sec wurden folgende Dosen appliziert:

Etomidate	0,15	mg/kg KG
Diazepam	10	mg/70 kg KG
Lormetazepam	1	mg/70 kg KG

2.2. Versuchspersonen

Die Versuche wurden an 10 männlichen gesunden Probanden unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt:

a) Alter zwischen 21 und 30 Jahren
b) Gewicht 50 bis 90 kg
c) Keine pathologischen klinischen Befunde
d) Keine erkennbaren Organerkrankungen
e) Keine psychischen Störungen
f) EKG im Normbereich
g) EEG ohne Zeichen erhöhter Anfallsbereitschaft
h) Keine pathologischen Laborbefunde
i) Keine Nierenfunktionsstörung
k) Keine Einnahme von Psychopharmaka (Analgetika, Antipsychotika, Tranquillantien, Stimulantien) und keine Drogenabhängigkeit. Wenn früher Psycho-Pharmaka genommen wurden, mußte die letzte Einnahme mindestens 2 Wochen zurückliegen.
l) Freiwillige Teilnahme

Zur Sicherheit der Probanden wurde, neben der obigen Prüfung auf Gesundheit, ein Arzt mit Erfahrung in der Intensivmedizin sowie die erforderlichen Geräte bereitgestellt. Dabei wurde dafür gesorgt, die Überwachung in Abhängigkeit zur gemessenen wie klinisch festgestellten Wirkung auch nach Versuchsende weiterführen zu können. Zusätzlich wurde ein telefonischer Dienst eingerichtet, um nach Abschluß der Prüfung dem Probanden Kontakt zum Arzt zu ermöglichen.
Vor dem Versuch wurden die Probanden über Ziel, Verlauf und Risiko der geplanten Arzneimittelprüfung genau informiert. Danach unterzeichneten sie eine Einverständniserklärung zur Teilnahme. Für evtl. auftretende Schäden zeichnete sich die Herstellerfirma des neuen Benzodiazepins haftpflichtig; zusätzlich wurde noch eine Unfallversicherung abgeschlossen.

3. METHODE

3.1. Versuchsaufbau

Die Versuche wurden randomisiert, einfach-blind durchgeführt (Tab. 1), d.h. den Probanden war die Reihenfolge der verabreichten Benzodiazepine nicht bekannt. Der objektivere Doppelblindversuch, bei dem auch dem Untersucher das Medikament unbekannt wäre, der also auch mögliche Vorinterpretationen seitens des Untersuchers weitgehend ausschließt, kam aufgrund der Löslichkeitseigenschaften von Diazepam nicht in Frage: Diazepam läßt sich nicht auf das notwendige vergleichbare Volumen von Lormetazepam verdünnen, ohne auszufallen, so daß die Spritzen an den Volumina zu erkennen waren.
Die Versuche wurden im Laufe einer Woche durchgeführt, so daß jeder Proband mindestens einen ganzen Tag und zwei Nächte als Erholungszeit zwischen den Versuchen hatte. Sie fanden alle in dem selben abgedunkelten Raum bei konstanter Temperatur und weitgehender Vermeidung von Geräuschen statt. Der Proband mußte nüchtern und normal ausgeruht erscheinen und sich, dem Nachtschlaf vergleichbar, mit dem Rücken auf eine bequeme Liege legen. Er wurde mit einer Decke versehen, die nur jeweils nach den Injektionen entfernt wurde, um histaminbedingte Hautreaktionen bzw. Myokloni beobachten zu können.
In den rechten A. radialis wurde ein Abbocath-Katheder zur kontinuierlichen Blutdruckmessung eingebracht. Über diesen wurden mittels eines Dreiweghahnes auch die Blutproben zur Blutgasanalyse entnommen, die in einer eigenen Studie ausgewertet wurden (55). Zur Injektion der Testsubstanzen und zur Blutentnahme für die Histaminbestimmung wurden an jeweils einem Unterarm zwei intravenöse Verweilkanülen angelegt. Die Plasmahistaminbestimmung erfolgte fluorometrisch durch eine weitere Arbeitsgruppe.

Versuch	Proband (Alter/Gewicht)	1. Prüfung (Med./Tag)	2. Prüfung (Med./Tag)
1	HA.Ka. 24a/75 kg	Diazepam 12.12.77	Lormetazepam 15.12.77
2	ER.Lu. 23a/76 kg	Lormetazepam 12.12.77	Diazepam 16.12.77
3	SCH.Ho. 22a/78 kg	Diazepam 12.12.77	Lormetazepam 16.12.77
4	WÖ.Lo. 27a/67 kg	Lormetazepam 13.12.77	Diazepam 15.12.77
5	TE.Ch. 24a/76 kg	Diazepam 13.12.77	Lormetazepam 15.12.77
6	TH.Jo. 27a/71 kg	Diazepam 13.12.77	Lormetazepam 15.12.77
7	RI.Re. 35a/76 kg	Lormetazepam 14.12.77	Diazepam 17.12.77
8	GE.Ru. 29a/56 kg	Diazepam 14.12.77	Lormetazepam 16.12.77
9	MA.Eb. 22a/75 kg	Lormetazepam 14.12.77	Diazepam 17.12.77
10	OT.Fr. 22a/78 kg	Lormetazepam 14.12.77	Diazepam 16.12.77

Tab. 1 Randomisierungsplan

3.2 Meßgrößen

Über einen 8 Kanal-Schreiber der Marke "Accutrace" (Beckmann instruments) wurden folgende Meßwerte auf Endlospapier mit einem Papiervorschub von 15 mm/s aufgezeichnet:

a) EEG:
4 Kanäle zur bipolaren Ableitung der Gehirnströme über folgenden Arealen der rechten Hemisphäre (Abb.4).

Abb. 4 Schädelschema mit EEG-Ableitungspunkten

Es wurden Klebeelektroden der Marke "Beckmann Silvercup" verwendet.

b) Okulogramm:
Die Elektroden wurden beidseits an die lateralen Augenwinkel angeklebt. Damit wird die motorische Aktivität der Augenmuskeln erfaßt.

c) EKG:
Mit Einmalelektroden wurde die II. Extremitätenableitung nach Einthoven erfaßt.

d) Atembewegungen:
Über ein am Nasenflügel befestigtes Thermoelement wurde Atemfrequenz und Atemtiefe registriert.

e) Blutdruck:
Dieser wurde vom arteriellen Katheder über einen Stetham-Druckwandler auf einem Monitor der Marke "Hellige" als Kurve sichtbar gemacht. Der mittlere Blutdruck und die Herzfrequenz waren über eine Digitalanzeige ablesbar.

Zusätzlich wurden sämtliche Meßgrößen auf einem Bandspeichergerät der Firma Ampex für eine später zu erfolgende Hell'sche Analyse gespeichert.

3.3 Versuchsablauf

Nach Kontrolle und Eichung aller Geräte wurden die Blutleerwerte abgenommen. Um einen normalen Ausgangswert zu erhalten, d.h. bis der Proband sich an die Situation gewöhnte, wurden die polygraphischen Aufzeichnungen etwa 15 Minuten durchgeführt. Die Startzeit 0 wurde nach dem Ende der 60 Sekunden dauernden Injektion des Benzodiazepins gesetzt. Anschließend wurde für 120 Minuten kontinuierlich abgeleitet. Jede Minute wurden die optisch angezeigten mittleren Blutdrucke und Herzfrequenzen abgelesen und registriert. Von der 29. bis zur 30. Minute erfolgte die Etomidateinjektion. Daraufhin beobachtete Myokloni wurden registriert und bewertet. Zur Erfassung der klinischen Symptone einer Histaminausschüttung wurden jeweils nach den Injektionen Befragungen eingeschaltet, die nach gleichem Schema immer von demselben Untersucher ausgeführt wurden. Die erste Befragung erfolgte in der 10. Minute im Anschluß an eine Blutentnahme und dauerte durchschnittlich 6 Minuten. Die zweite erfolgte ab der 37. Minute, je nach Schlaftiefe, durch Anrufung als Weckreaktion und dauerte infolge der stärkeren Sedierung durchschnittlich 3 Minuten länger als die erste. Blutentnahmen fanden in der 1.,3.,5.,10.,20.,31.,33., 35.,40. und 50. Minute statt. Sie wirkten zusammen mit den Injektionen und Befragungen im EEG als Weckreize unterschiedlicher Ausprägung.

3.4. Versuchsauswertung

3.4.1. EEG

Die auf dem Schreiber registrierten EEG-Kurven der einzelnen Probanden wurden visuell ausgewertet. Alle 40 Sekunden wurde die mittlere Schlaftiefe nach Schema (Tab. 2) von Kugler (26,1,37) bestimmt und in eine Schlaftiefenkurve (Vigilosomnogramm bzw. Narkogramm) übertragen.
Dabei entsprechen Stadien von

A0	dem normalen Wachzustand,
A1 - A2	einem Schläfrigkeitszustand, bei dem Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit vermindert sind,
B0 - B2	Einschlaf- und Ausschlafstadien,
C0 - C2	leichten Schlaf- bzw. Narkosezuständen,
D0 - D2	mittleren Schlaf- bzw. chirurgischen Narkosezuständen und
E	einem narkotischen Tiefschlafstadium.

Von den beiden Versuchsgruppen wurden die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen errechnet und gleichfalls in ein Diagramm übertragen.
Aus den so ermittelten Kurven läßt sich auf folgende, für die Anästhesie bedeutsamen Parameter schließen:
ANFLUTZEIT: Zeit von Beginn der Injektion bis zum Auftreten der EEG-Veränderungen, die dem Eintritt der Narkose bzw. der stärksten Wirkung bei geringeren Dosen entsprechen. Sie besteht bis zum Beginn der ersten erkennbaren EEG-Veränderungen aus der LATENZZEIT.
Das WIRKUNGSMAXIMUM ist die Zeit, die einem operativen Eingriff zur Verfügung steht. Es schließt sich an die Anflutzeit an und zeigt die maximalen EEG-Veränderungen. Es endet mit dem Verschwinden der C0-Schlaftiefe und der entsprechenden EEG-Elemente.
Das ENDE der WIRKUNG wird in der Zeit ab Injektionsbeginn bis zum Erreichen des Ausgangszustandes oder zum Übergang

Tab. 1: Vergleichende Übersicht der Stadienbezeichnungen.

	Recht-schaffen	Dement und Kleitmann	Loomis	Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG-Wellenmuster: führendes Kennzeichen	EEG-Wellenmuster: Reaktion
	W					Wachheit	A_0	α okz., Normvariante	Vis. Blockade-Reaktion (VBR)
NON-REM	1	I	A	1	very slight sleep	verringerte Vigilanz	A_1 A_2	α -Diffusion α niedrig, spärlich, langsam	VBR verringert VBR paradox
						Hypovigilität		ϑ niedrig	
			B	2a		Schläfrigkeit	B_0	ϑ niedrig α vereinzelt	VBR fehlt
				2b			B_1	ϑ niedrig bis mittelhoch	niedrige Vertex-Wellen
				2c			B_2	ϑ mittelhoch, σ spärlich	hohe Vertex-Wellen
	2	II	C	3	ligth sleep	leichter Schlaf	C_0 C_1 C_2	ϑ hoch 30% d. Zeit, ϑ hoch 50% d. Zeit, ϑ hoch, langsam kontinuierlich	K-Komplexe
	3	III	D	4	moderately deep sleep	mittlerer Schlaf	D_0 D_1 D_2	δ bis 30% d. Zeit δ bis 50% d. Zeit δ bis 80% d. Zeit	breite K-Komplexe δ-Aktivation
	4	IV	E	5	very deep sleep	tiefer Schlaf	E	δ kontinuierlich	keine
						Narkose, Koma	F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine
	REM	V	REM	0	early morn. sleep	rasche Augenbewegungs-Perioden	B/REM	niedrig, rasch A_1—B_2 mit Augenbewegung	z. T. keine (B) z. T. Vertex-Wellen

in Schläfrigkeitsstadien erreicht, die von physiologischen EEG-Zeichen des leichten Spontanschlafes nicht unterscheidbar sind.
Die ABFLUTZEIT ist die Zeit vom Ende der maximalen Wirkung bis zum Wirkungsende.

3.4.2. Okulogramm

Den Vigilanzstadien entsprechend wurden die raschen (RAB) und langsamen Augenbewegungen (LAB) in Indexzahlen bewertet, die ihr Auftreten in Prozent während jeder 40-Sekunden-Epoche ausdrücken. Traten sie während einer ganzen Epoche auf (100 %), entsprach dies der Indexzahl 10, dementsprechend 0, wenn keine Augenbewegungen festzustellen waren. Die Indexwerte wurden mit den zugehörigen Vigilosomnogrammen graphisch dargestellt, ebenso die Mittelwerte.
Rasche Augenbewegungen treten gehäuft im Wachzustand auf und sind ein Maß motorischer Aktivität. Sie reduzieren sich entsprechend der Vigilanzabnahme, in tieferen Schlaf- oder Narkosezuständen erlöschen sie völlig. Weitgehend reziprok dazu verhalten sich die pendelförmigen, langsamen Augenbewegungen. Sie treten gehäuft bei Schläfrigkeits- und leichten Schlafzuständen auf. Ab Stadium B1 jedoch werden sie ebenso wie die RAB supprimiert (2,4).

3.4.3. Graphoelemente

Das Auftreten gewisser EEG-Konfigurationen, wie Vertex-Wellen, K-Komplexe, Sigmaspindeln, Rho-Serien und Theta-Wellen wurde ebenfalls alle 40 Sekunden ausgezählt und jeweils in den Epochen vor und nach der Etomidate-Injektion als Absolutzahlen addiert. Die Mittelwerte wurden in einem Säulendiagramm gegenübergestellt. Im physiologischen Schlaf haben die Graphoelemente folgende Bedeutung (27,30,29,38):

Vertex Wellen sind negative, steile Wellen, die in den Schlafstadien B1-B2 in der Parietalregion mit einem umschriebenen Feld um den Vertex auftreten.

K-Komplexe sind langsame, negative Wellen mit steilem Anstieg ("sharpwave"), deren absteigende Schenkel von rascheren Wellen überlagert sind. Die Dauer des Komplexes beträgt maximal 0,5 Sekunden. Sie treten oft in Gruppen auf und werden in mittleren Schlafstadien durch psychosensorielle Reize ausgelöst.

Sigma-Spindeln treten überwiegend in den C-Stadien auf und bestehen aus Serien von Wellen mit einer Frequenz größer als 12/s.

Rho-Serien setzen sich aus positiven, steilen Wellen über der Okzipitalregion zusammen. Sie treten vor allem in B-Schlafstadien auf, wobei bemerkenswerterweise keine Augenbewegungen vorhanden sind.

Theta Wellen sind Gruppen bilateraler, regelmäßiger Wellen mit einer Frequenz von 5-7/s. Sie treten zumeist bei Vigilanzschwankungen vor Eintritt leichten Schlafes auf.

3.5. Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde die einfache Varianzanalyse gewählt, die sich durch hohe mathematische Genauigkeit und die Möglichkeit auszeichnet, diejenigen Anteile der Gesamtvariabilität, die auf erkannte Ursachen zurückzuführen sind, zu eleminieren. Mit ihr wird getestet, ob die beobachteten Differenzen der Mittelwerte von K auftretenden Klassen zufallsbedingt oder darauf zurückzuführen sind, daß tatsächlich Unterschiede bei den Mittelwerten der entsprechenden Grundgesamtheiten bestehen.

Es wird angenommen, die i-te Klasse setzt sich aus n_i Beobachtungen zusammen (die Anzahl der Beobachtungen der jeweiligen Stichproben kann gleich oder verschieden sein). Es ist die Null-Hypothese zu testen, ob die Mittelwerte der K Grundgesamtheiten alle gleich sind (39).

1. Mittelwert der Beobachtungen der i-ten Klasse (i=1,2,3,...k)

$$\bar{x}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}}{n_i}$$

2. Standardabweichung der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$s_i = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}^2 - n\bar{x}_i^2}{n-1}}$$

3. Summe der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$Sum_i = \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}$$

4. Gesamtquadratsumme

$$SS_{Total} = \sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} - \frac{\left(\sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{\sum_{i=1}^{k} n_i}$$

5. Quadratsumme zwischen den Mittelwerten der Klassen

$$SS_{zwischen} = \sum_{i=1}^{k} \cdot \frac{\left(\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{n_i} - \frac{\left(\sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{\sum_{i=1}^{k} n_i}$$

6. Fehlerquadratsumme = Quadratsumme innerhalb der Klassen

$$SS_{innerhalb} = SS_{Total} - SS_{zwischen}$$

7. Anzahl der Freiheitsgrade von $SS_{zwischen}$

$$df_1 = k - 1$$

8. Anzahl der Freiheitsgrade von $SS_{innerhalb}$

$$df_2 = \sum_{i=1}^{k} n_i - 1$$

9. Gesamtheit der Freiheitsgrade

$$df_3 = df_1 + df_2$$

10. Durchschnittsquadrat zwischen den Klassen

$$MS_{zwischen} = \frac{SS_{zwischen}}{df_1}$$

11. Durchschnittsquadrat innerhalb der Klassen

$$MS_{innerhalb} = \frac{SS_{innerhalb}}{df_2}$$

12. F - Wert

$$F = \frac{MS_{zwischen}}{MS_{innerhalb}}$$

4. ERGEBNISSE

4.1. EEG - Originalkurven von zwei Probanden

4.1.1.1. EEG-Veränderungen einer Versuchsperson nach i.v.Prämedikation von 7,9 mg Diazepam und anschließender i.v.Kurznarkose mit 0,82 mg Etomidate (Abb. 5,6,7). Versuch 8a, GE. Ru., 14.12.1977

Das EEG zeigt bis zur 30. Minute nach Diazepam-Injektion das Eintreten niedriger bis mittelhoher, gemischter, langsamer Tätigkeit mit überlagernder, rascher Tätigkeit. Im Okulogramm bestehen zeitweilig langsame Bulbusbewegungen. Durch die Kombination mit Etomidate kommt es zum Auftreten von sehr hoher, unregelmäßiger, generalisierter, langsamer Tätigkeit, die weiterhin von rascher Tätigkeit überlagert wird, aber nur 5 Minuten anhält. Sodann wird durch Weckreize (Befragung) unregelmäßige Alphatätigkeit aktiviert. Anschließend kommt es zeitweilig wieder zum Übergang in hohe, unregelmäßige, langsame Tätigkeit mit überlagernden raschen Wellen.

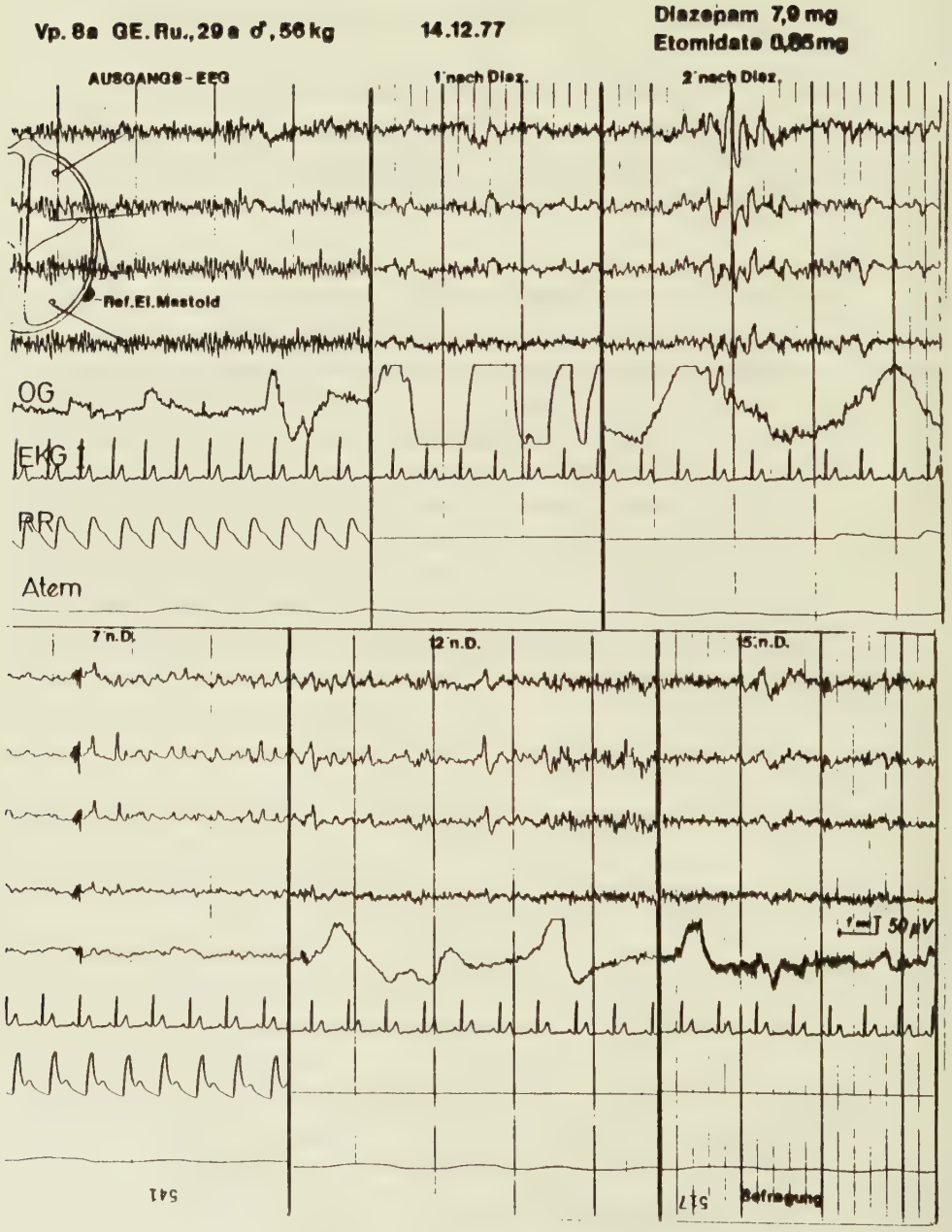

Vp. 8a GE. Ru., 29 a ♂, 56 kg
14.12.77
Diazepam 7,9 mg
Etomidate 0,85 mg
AUSGANGS-EEG
1' nach Diaz.
2' nach Diaz.
Ref. El. Mastoid
OG
EKG
RR
Atem
7' n.D.
12' n.D.
15' n.D.
50 µV
Befragung

Abb. 5

zu Abb. 5

Ausgangsverhalten mit unregelmäßiger 9-10/s-Alphatätigkeit. Im Okulogramm (OG) unregelmäßige, rasche Augenbewegungen des Wachzustandes.

1 Minute nach Diazepam-Injektion gemischte, niedrigere, langsamere Tätigkeit und diffuse, rasche Tätigkeit.

2 Minuten nach Diazepam zeitweilig höhere, unregelmäßige, langsame Tätigkeit. Im Okulogramm langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen.

7 Minuten nach Diazepam dominierende langsame Tätigkeit.

12 Minuten nach Diazepam zeitweilig vermehrt und höhere tasche Täigkeit, einzelne Vertexwellen. Im Okulogramm wieder langsame Bulbusbewegungen.

15 Minuten nach Diazepam dominierend niedrige, rasche Tätigkeit, unterlagerte langsame Wellen.

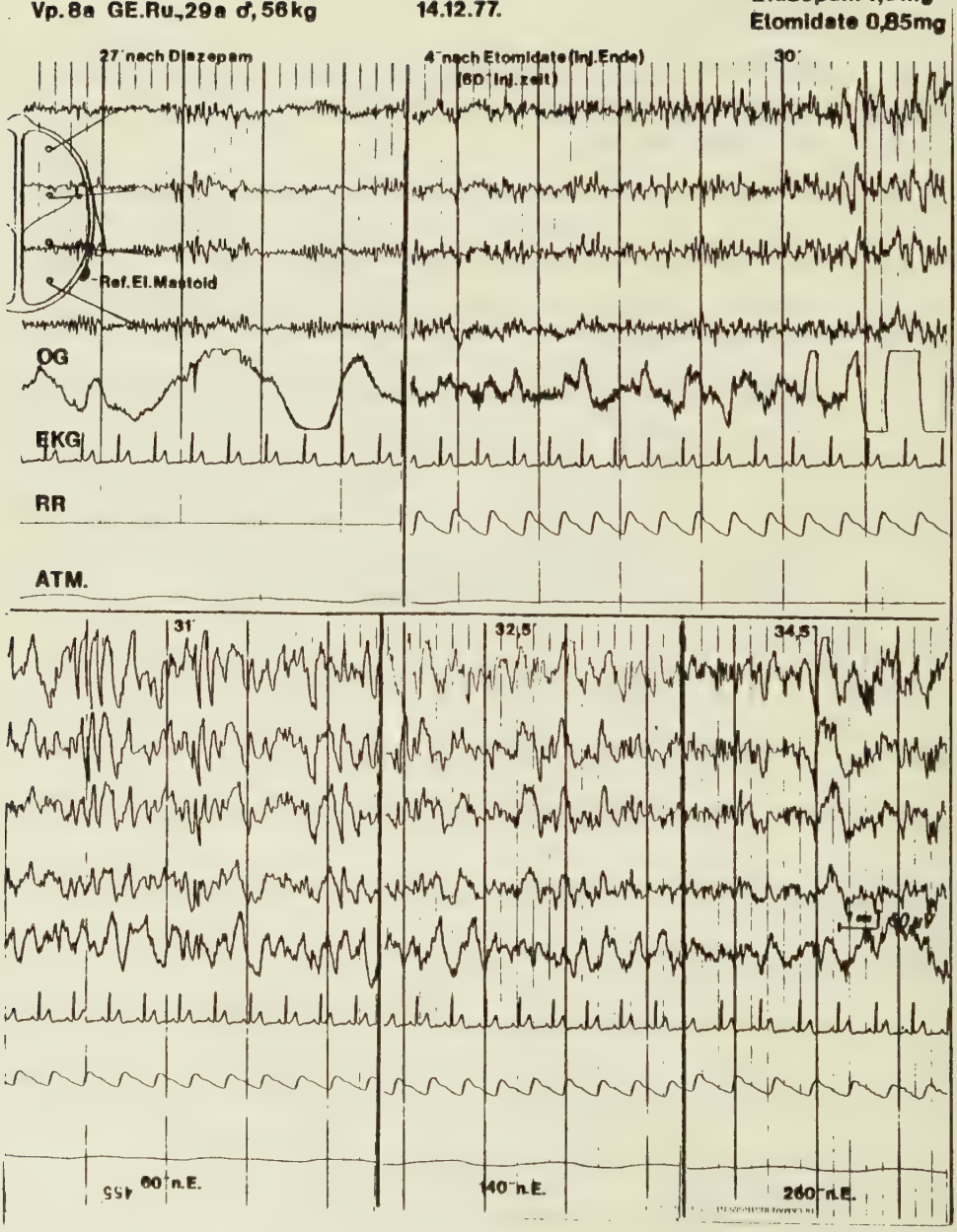

Vp. 8a GE.Ru., 29a ♂, 56kg
14.12.77.
Diazepam 7,9mg
Etomidate 0,85mg
27' nach Diazepam
4' nach Etomidate (Inj.Ende)
(60" Inj.zeit)
30'
Ref.El.Mastoid
OG
EKG
RR
ATM.
31'
32,5'
34,5'
60 n.E.
140 n.E.
260 n.E.

Abb. 6

zu Abb. 6

27 Minuten nach Diazepam unregelmäßige Alphatätigkeit, zeitweilig unterlagerte, langsame Wellen. Im Okulogramm langsame Bulbusbewegungen.

4 Sekunden nach Beendigung der Etomidate-Injektion, 30 Minuten nach Diazepam-Injektion: Zunehmende, langsame Tätigkeit, von rascher Tätigkeit überlagert. Im Okulogramm unregelmäßige, rasche Bulbusbewegungen.

60 Sekunden nach Etomidate, 31 Minuten nach Diazepam-Injektion dominierend hohe, unregelmäßige, langsame Tätigkeit.

140 Sekunden nach Etomidate, 32 Minuten nach Diazepam-Injektion unregelmäßige, langsame Tätigkeit.

260 Sekunden nach Etomidate, 34 Minuten nach Diazepam-Injektion spärliche, hohe, langsame Wellen von rascher Tätigkeit überlagert.

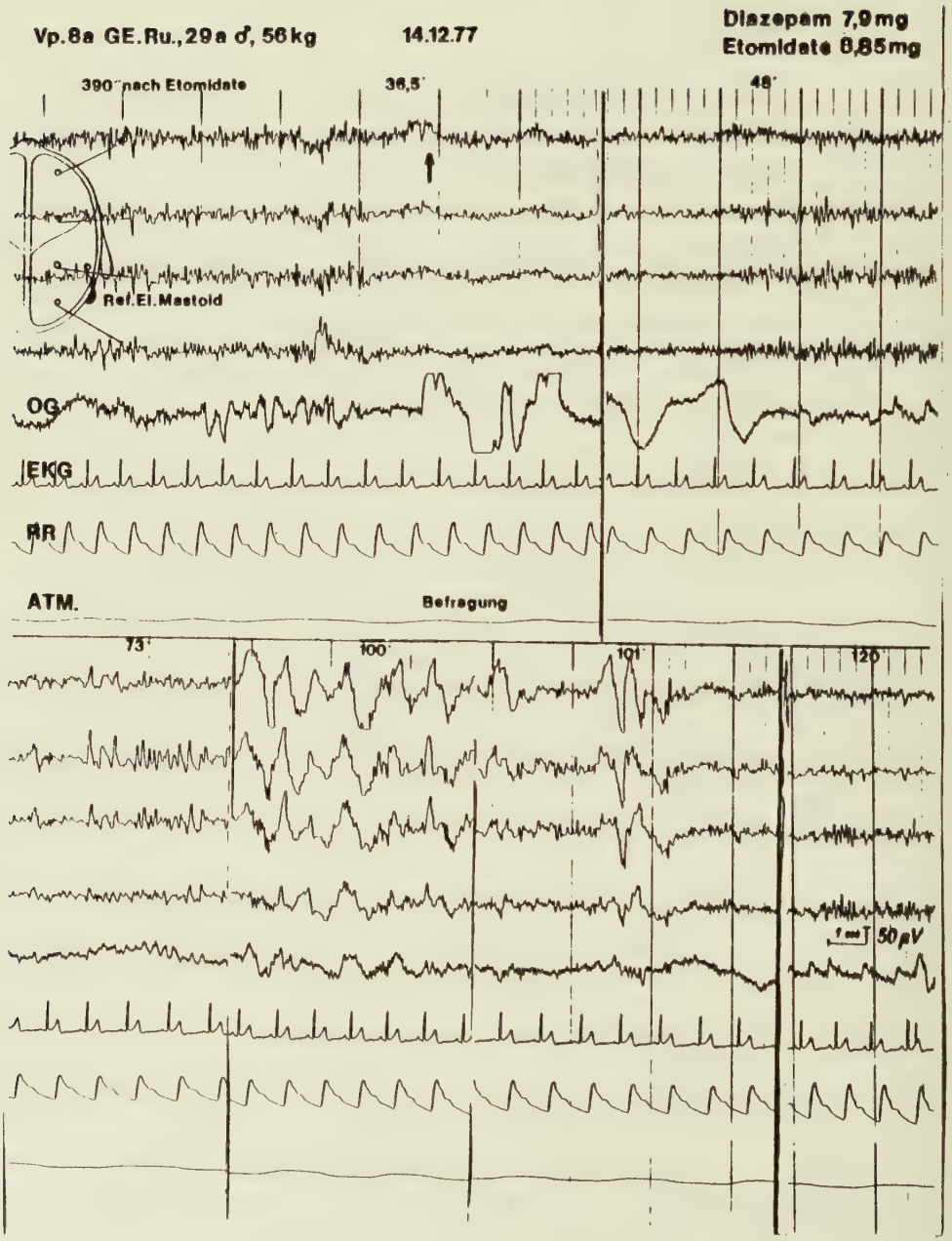

Vp. 8a GE. Ru., 29a ♂, 56kg
14.12.77
Diazepam 7,9mg
Etomidate 8,85mg
390" nach Etomidate
36,5'
48'
Ref. El. Mastoid
OG
EKG
RR
ATM.
Befragung
73'
100'
101'
120'
1 sec
50 µV

Abb. 7

zu Abb. 7

390 Sekunden nach Etomidate, 36 Minuten nach Diazepam-Injektion spärlichere, unterlagerte, langsame Wellen, dominierende, rasche Tätigkeit. Im Okulogramm bei der Befragung rasche Bulbusbewegungen.

48 Minuten nach Diazepam-Injektion zeitweilig unregelmäßige Alphatätigkeit.

73 Minuten nach Diazepam-Injektion wechselnde langsame Tätigkeit.

100 Minuten nach Diazepam-Injektion zeitweilig dominierende hohe, langsame Tätigkeit, von raschen Wellen überlagert.

101 Minuten nach Diazepam-Injektion spärlichere, langsame Tätigkeit.

120 Minuten nach Diazepam-Injektion zeitweilig unregelmäßige Alphatätigkeit.

4.1.1.2 EEG-Veränderungen einer Versuchsperson nach i.v.Prämedikation von 0,79 mg Lormetazepam und anschließender i.v.Kurznarkose mit 0,82 mg Etomidate (Abb. 8,9,10,11). Versuch 8b, GE. Ru., 16.12.1977

Das EEG zeigt bis zur 30. Minute nach Lormetazepam-Injektion das Auftreten von niedriger, gemischter, langsamer Tätigkeit, die zeitweilig von rascher Tätigkeit überlagert wird. Im Okulogramm bestehen zeitweilig langsame Bulbusbewegungen. Die Tätigkeit und ihre zeitlichen Schwankungen haben große Ähnlichkeit mit der nach Diazepam.

Durch die Kombination mit Etomidate wird eine sehr hohe, unregelmäßige, sehr langsame Tätigkeit aktiviert. Die Überlagerung mit rascher Tätigkeit ist der nach Diazepam ähnlich. Durch Weckreize (Befragung) wird vorübergehend Alphatätigkeit aktiviert. Anschließend kommt es wieder zum zeitweiligen Übergang in hohe, unregelmäßige, langsame Tätigkeit, der nach Diazepam vergleichbar. Bis zur 120. Minute nach mehrmaligen Schwankungen langsamer Angleich an das Ausgangsverhalten.

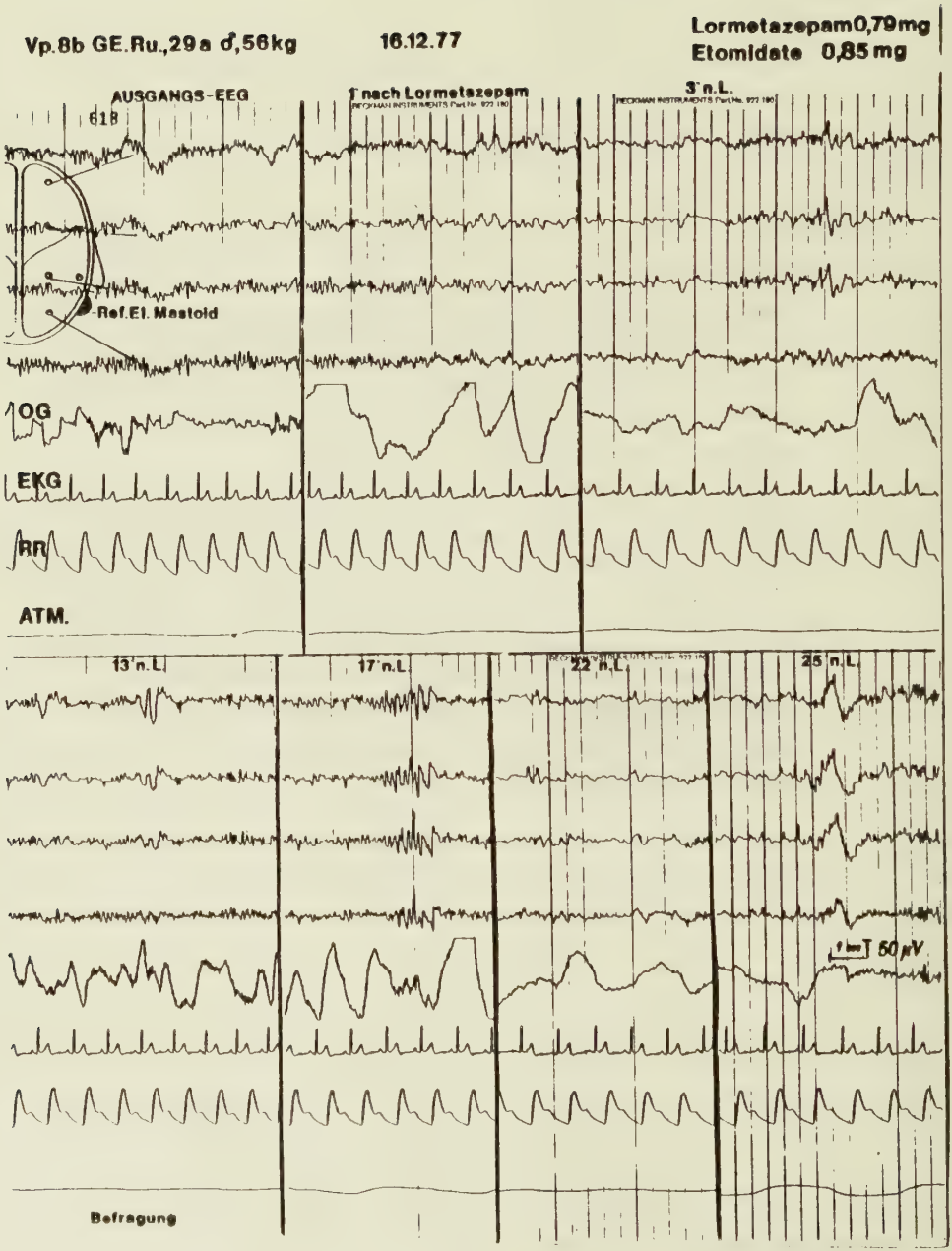

Vp.8b GE.Ru.,29a ♂,56kg
16.12.77
Lormetazepam0,79mg
Etomidate 0,85mg
AUSGANGS-EEG
nach Lormetazepam
3' n.L.
618
Ref.El. Mastoid
OG
EKG
RR
ATM.
13' n.L.
17' n.L.
22' n.L.
25' n.L.
50 µV
Befragung

Abb. 8

zu Abb. 8

Ausgangsverhalten mit unregelmäßiger 9-10/s-Tätigkeit. Im Okulogramm (OG) rasche Augenbewegungen des Wachzustandes.
1 Minute nach Lormetazepam niedrigere Alphawellen, Übergang in gemischte, langsame Tätigkeit. Im Okulogramm langsame Bulbusbewegungen.

3 Minuten nach Lormetazepam wechselnde, gemischte, langsame Tätigkeit, zeitweilig von rascher Tätigkeit überlagert.

13 Minuten nach Lormetazepam niedrige, rasche Tätigkeit, unterlagerte, langsame Wellen, zeitweilig rasche Bulbusbewegungen.

17 Minuten nach Lormetazepam gemischte, langsame Tätigkeit, zeitweilig höhere, unregelmäßige 7-8/s-Serien, langsame Bulbusbewegungen.

22 Minuten nach Lormetazepam gemischte, niedrige, langsame Tätigkeit, spärliche, rasche Tätigkeit.

25 Minuten nach Lormetazepam wechselnde, gemischte, langsame Tätigkeit, zeitweilig rasche Tätigkeit, einzelne unregelmäßige K-Komplexe.

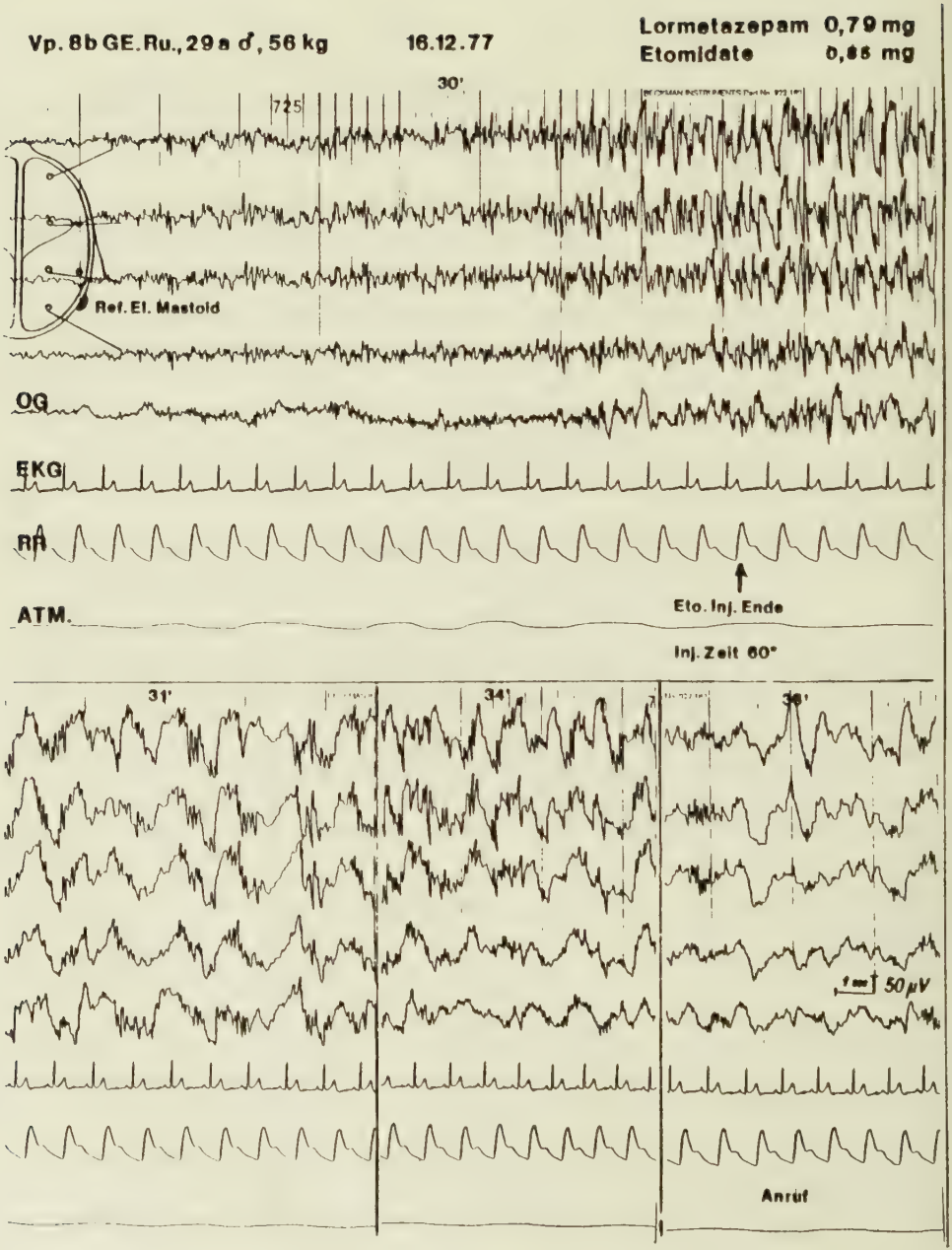

Vp. 8b GE. Ru., 29 a ♂, 56 kg
16.12.77
Lormetazepam 0,79 mg
Etomidate 0,85 mg
30'
725
Ref. El. Mastoid
OG
EKG
RR
ATM.
Eto. Inj. Ende
Inj. Zeit 60"
31'
34'
36'
1 mm 50 µV
Anruf

Abb. 9

zu Abb. 9

60 Sekunden nach Beginn der Etomidate-Injektion, 30 Minuten nach Lormetazepam, zunehmend hohe, langsame Tätigkeit, von rascher Tätigkeit überlagert.

31 Minuten nach Lormetazepam anhaltend hohe, unregelmäßige, langsame Tätigkeit, von rascher Tätigkeit überlagert.

4 Minuten nach Etomidate, 34 Minuten nach Lormetazepam anhaltend hohe, unregelmäßige, langsame Tätigkeit, von rascher Tätigkeit überlagert.

6 Minuten nach Etomidate, 36 Minuten nach Lormetazepam spärlichere, langsame Wellen, von rascher Tätigkeit überlagert.

Vp. 8b GE.Ru., 29a ♂, 56 kg 16.12.77 Lormetazepam 0,79mg
Etomidate 0,85mg

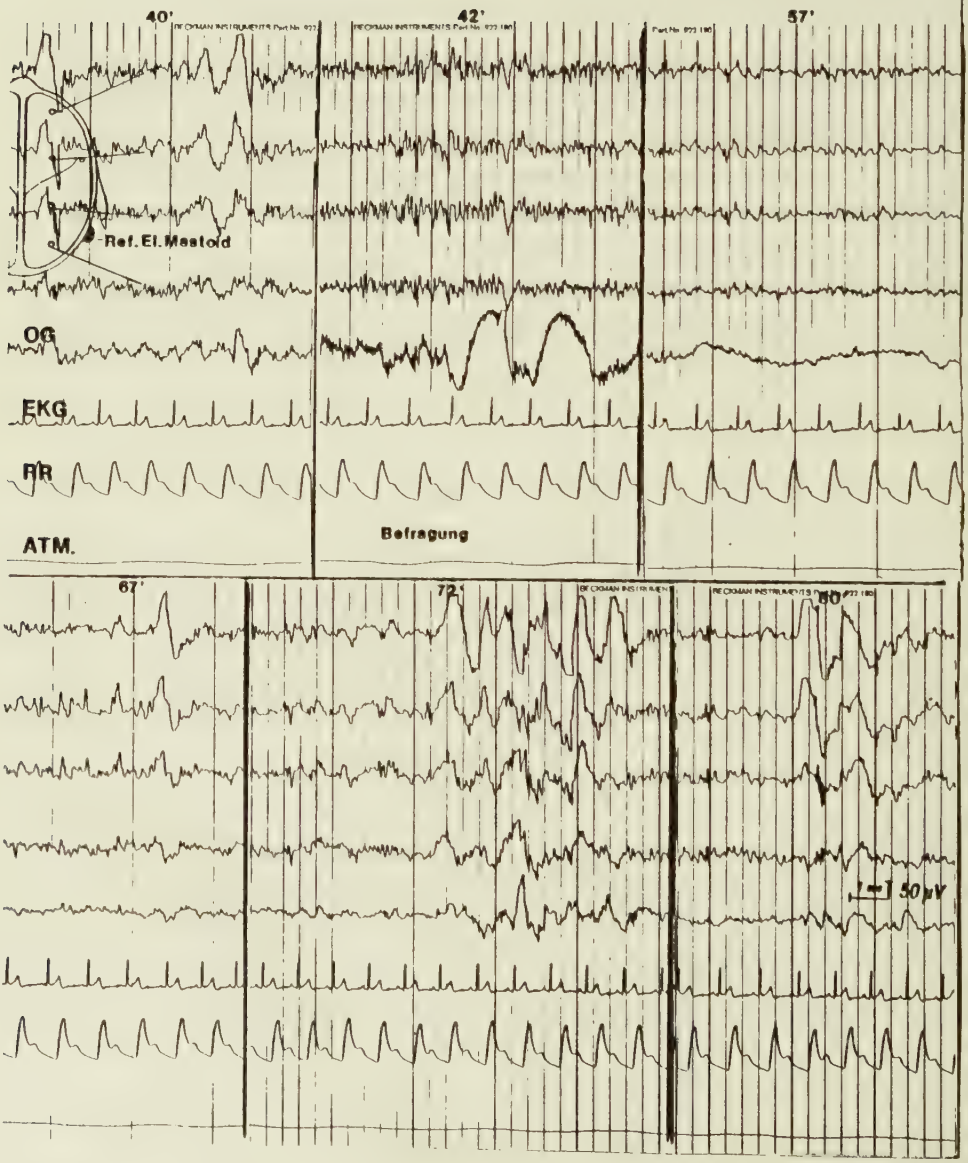


Abb. 10

zu Abb. 10

40 Minuten nach Lormetazepam-Injektion spärlichere Gruppen von langsamen Wellen, unregelmäßige, niedrige, rasche Tätigkeit.

42 Minuten nach Lormetazepam bei Befragung unregelmäßige 8-9/s-Tätigkeit und unterlagerte, langsame Tätigkeit. Im Okulogramm langsame Bulbusbewegungen.

57 Minuten nach Lormetazepam gemischte, niedrige, langsame Tätigkeit.

67 Minuten nach Lormetazepam zeitweilig höhere, langsame Wellen.

72 Minuten nach Lormetazepam höhere, bilaterale, unregelmäßige Serien von langsamen Wellen.

80 Minuten nach Lormetazepam unregelmäßige, bilaterale Gruppen von langsamen Wellen.

Vp.8b GE.Ru.,29a ♂,56kg 16.12.77 Lormetazepam 0,79 mg
Etomidate 0,85 mg

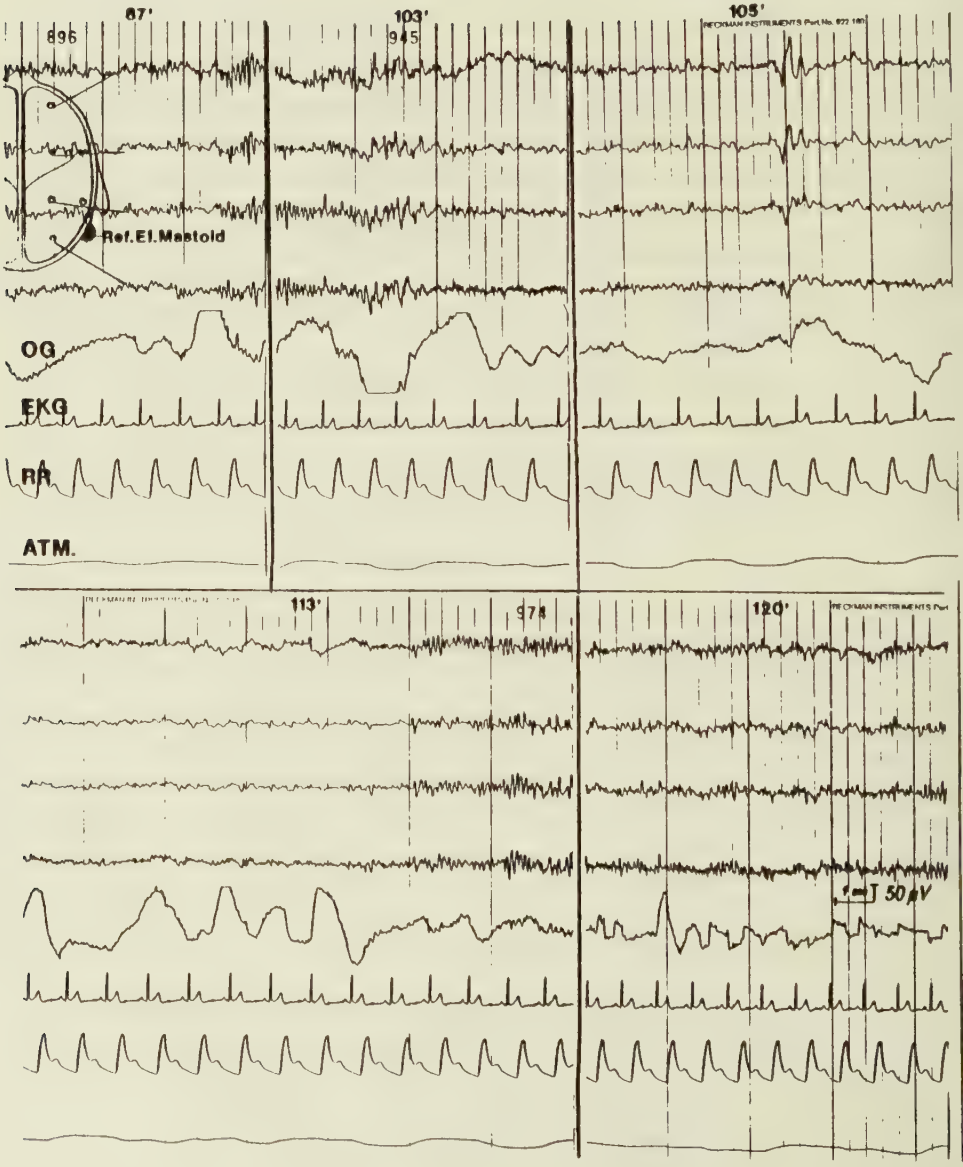


Abb. 1

Zu Abb. 11

87 Minuten nach Lormetazepam-Injektion zeitweilig unregelmäßige 8-9/s-Spindeln. Im Okulogramm langsame Bulbusbewegungen.

103 Minuten nach Lormetazepam Wechsel von unregelmäßiger Alphatätigkeit und gemischter, langsamer Tätigkeit. Im Okulogramm langsame Bulbusbewegungen.

105 Minuten nach Lormetazepam gemischte, niedrige, langsame Tätigkeit und einzelne höhere, langsame Wellen.

113 Minuten nach Lormetazepam gemischte, niedrige, langsame Tätigkeit, zeitweilig unregelmäßige 9-10/s-Serien. Im Okulogramm langsame Bulbusbewegungen.

120 Minuten nach Lormetazepam dominierend unregelmäßige 8-9/s-Tätigkeit. Im Okulogramm rasche Bulbusbewegungen.

4.1.1.3 Vergleich der EEG-Veränderungen einer Versuchsperson nach i.v.Verabreichung von Diazepam/Etomidate und Lormetazepam/Etomidate.

Sowohl Diazepam wie Lormetazepam zeigen diffuse, unregelmäßige, rasche Tätigkeit mit unterlagerten, niedrigen, langsamen Wellen.
In der Kombination mit Etomidate wird jeweils sehr hohe, unregelmäßige, langsame Deltatätigkeit aktiviert, die bei Lormetazepam langsamere Komponenten als bei Diazepam enthält und etwas länger andauert. Die bei der Befragung vorübergehend auftretende Alphatätigkeit zeigt sich langsamer und unregelmäßiger als nach Diazepam. Die anschließende Phase mit zeitweiligem Übergang in hohe, unregelmäßige, langsame Tätigkeit ist bei beiden Kombinationen ähnlich.

4.1.2.1 EEG-Veränderungen einer Versuchsperson nach i.v.Prämedikation von 11,4 mg Diazepam und darauffolgender i.v.Kurznarkose mit 1,2 mg Etomidate (Abb. 12,13,14).
Versuch 10b, OT. Fr., 16.12.1977

Zu Abb. 12

Ausgangsverhalten mit regelmäßiger, spindeliger 10/s-Tätigkeit von 30-50 Mikrovolt. Nach Diazepam-Injektion bis zur 30. Minute Übergang in gemischte, niedrige, langsame 3-5/s-Tätigkeit, die zeitweilig von niedriger, rascher Tätigkeit überlagert ist. Im Okulogramm (OG) nur einzelne rasche Augenbewegungen des Wachzustandes und später einzelne langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen.

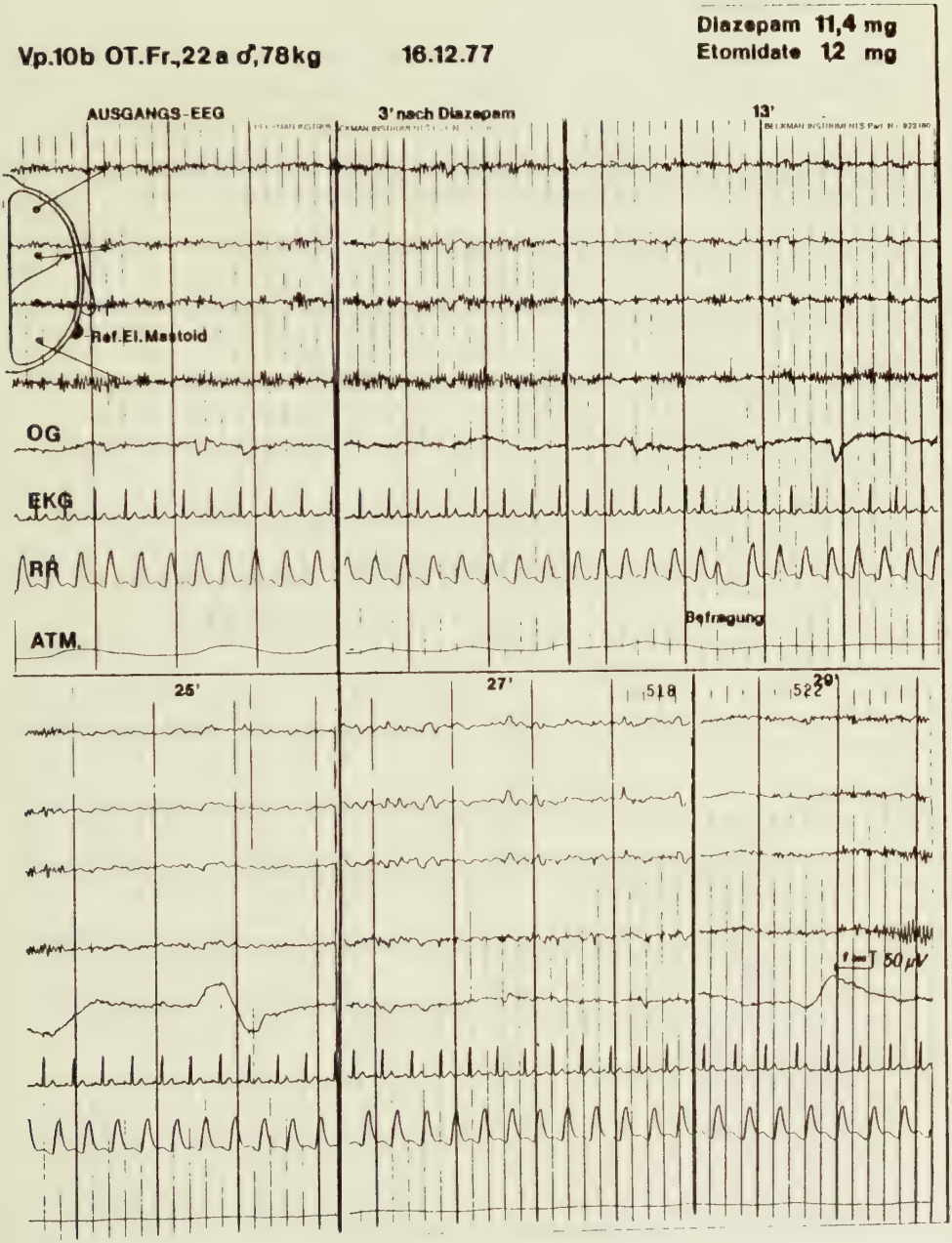

Diazepam 11,4 mg
Etomidate 1,2 mg
Vp.10b OT.Fr.,22 a ♂,78kg 16.12.77
AUSGANGS-EEG
3' nach Diazepam
13'
Ref.El.Mastoid
OG
EKG
RR
ATM.
Befragung
25'
27'
29'
50 µV

Abb. 12

Zu Abb. 13

Nach Beginn der Etomidate-Injektion zunächst zunehmend höhere, diffuse 10-11/s-Tätigkeit, anschließend Übergang in hohe, unregelmäßige, langsame Tätigkeit von 4-3 und 2/s-Wellen, die von unregelmäßiger, rascher Tätigkeit überlagert wird und innerhalb von 3 Minuten wieder abnimmt.

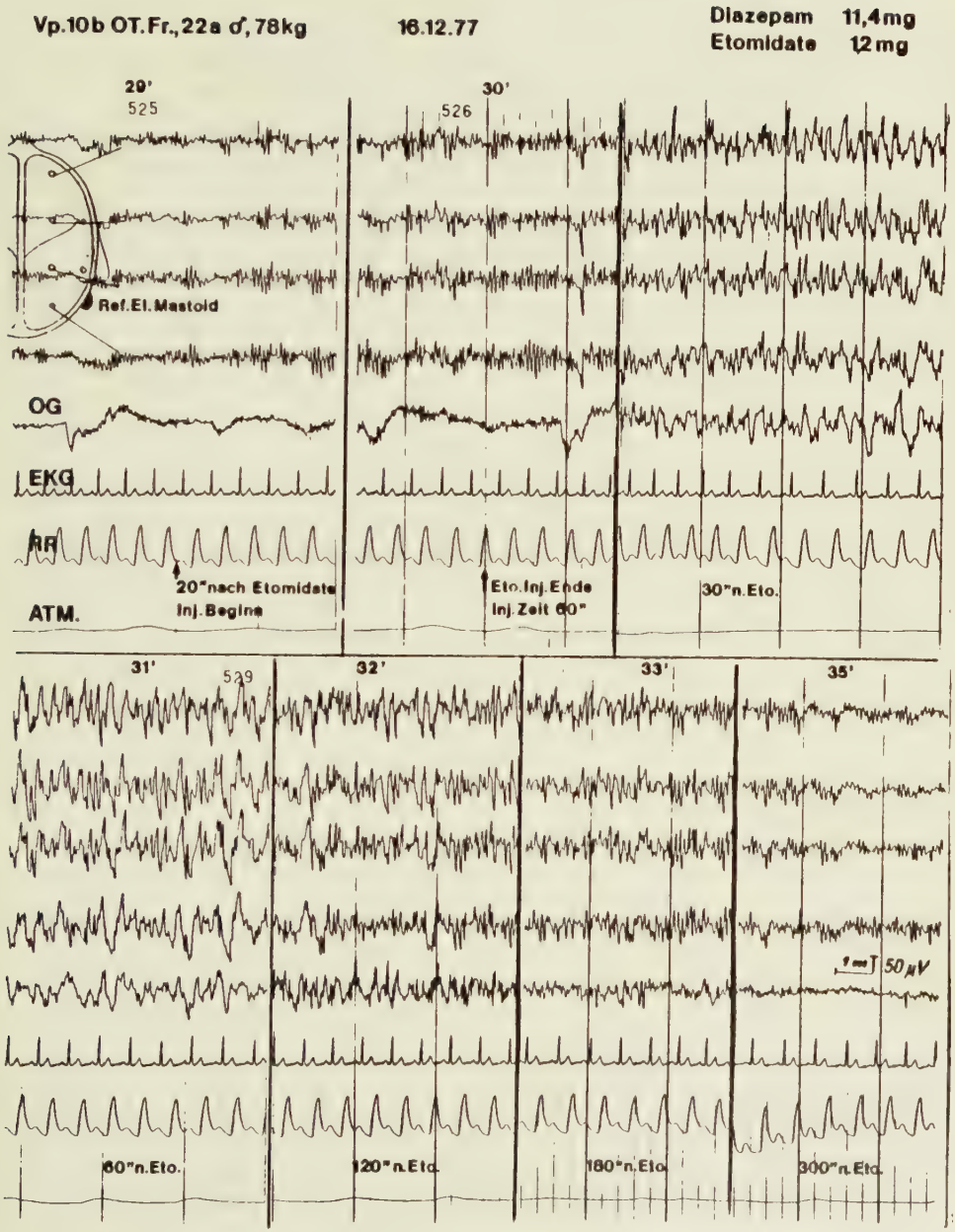

Vp.10b OT.Fr., 22a ♂, 78kg
16.12.77
Diazepam 11,4mg
Etomidate 12mg
29'
525
30'
526
Ref.El.Mastoid
OG
EKG
RR
ATM.
20"nach Etomidate Inj.Beginn
Eto.Inj.Ende Inj.Zeit 60"
30"n.Eto.
31'
529
32'
33'
35'
1mV 50µV
60"n.Eto.
120"n.Eto.
180"n.Eto.
300"n.Eto.

Abb. 13

Zu Abb. 14

Im weiteren Verlauf bis zur 120. Minute wechselnde EEG-Stadien, zeitweilig mit reaktivierter, unregelmäßiger Alphatätigkeit von 10-11/s, nach Weckreizen regelmäßigere 10/s-Spindeln, zeitweilig wieder Übergang in diffuse, gemischte, langsame 4-6/s-Tätigkeit mit Vertexwellen und spärlicher, niedriger, rascher Tätigkeit (entsprechend wechselnden Schläfrigkeitsstadien). Dabei im Okulogramm zeitweilig Serien von langsamen Bulbusbewegungen.

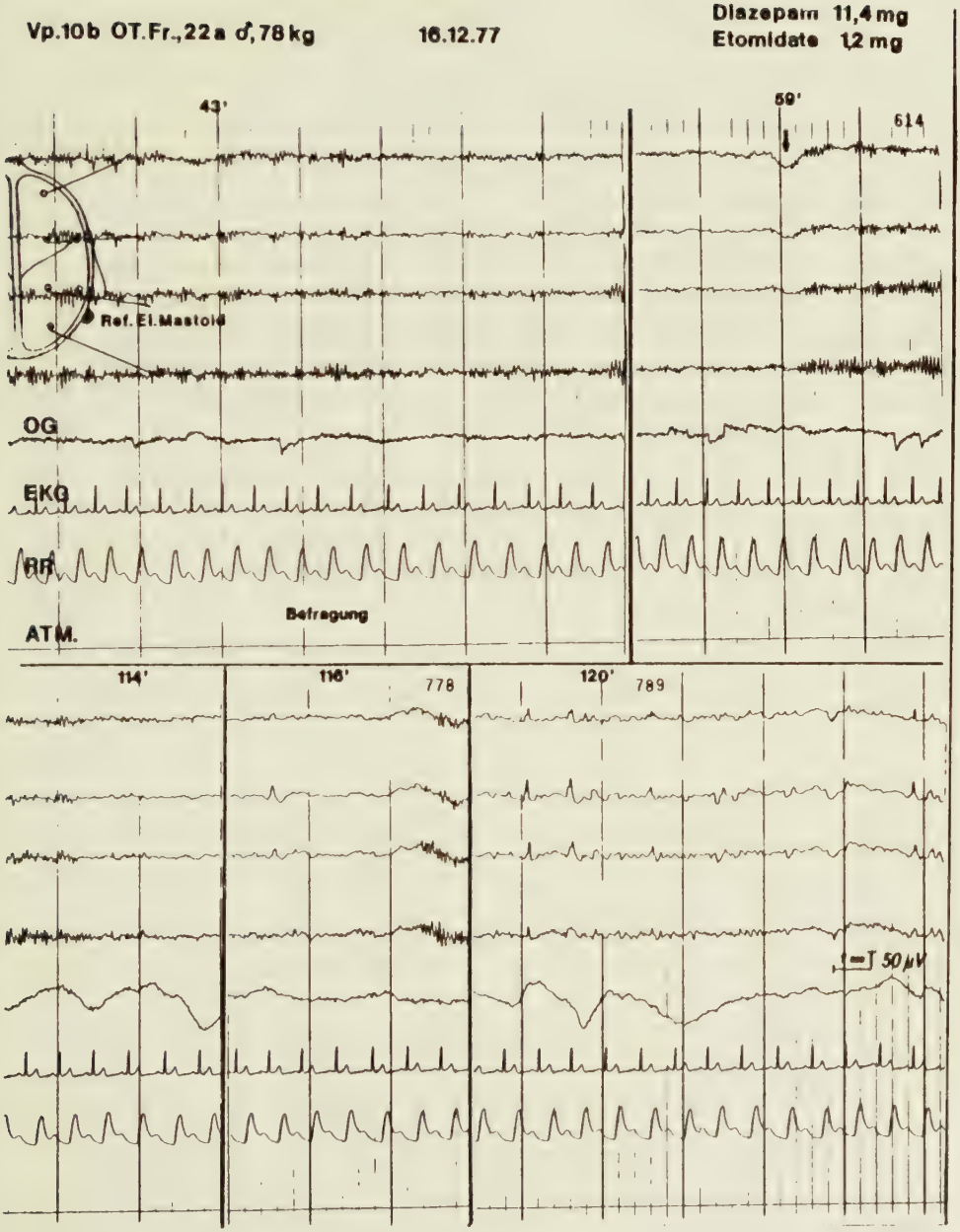

Vp.10b OT.Fr., 22a ♂, 78 kg
16.12.77
Diazepam 11,4 mg
Etomidate 1,2 mg
43'
59'
614
Ref. El. Mastoid
OG
EKG
RR
Befragung
ATM.
114'
116'
778
120'
789
50 µV

Abb. 14

4.1.2.2 EEG-Veränderungen einer Versuchsperson nach i.v.Prämedikation von 1,14 mg Lormetazepam und darauffolgender i.v.Kurznarkose mit 1,2 mg Etomidate (Abb. 15,16,17,18).
Versuch 10a, OT. Fr., 14.12.1977

Zu Abb. 15

Im Ausgangsverhalten mit relativ regelmäßiger und spindeliger 10/s-Tätigkeit von 30-50 Mikrovolt.
Nach Lormetazepam für 30 Minuten gemischte, niedrige, langsame 3-5/s-Tätigkeit, von rascher Tätigkeit überlagert, zum Teil mit Sigma-Spindeln und einzelnen K-Komplexen.

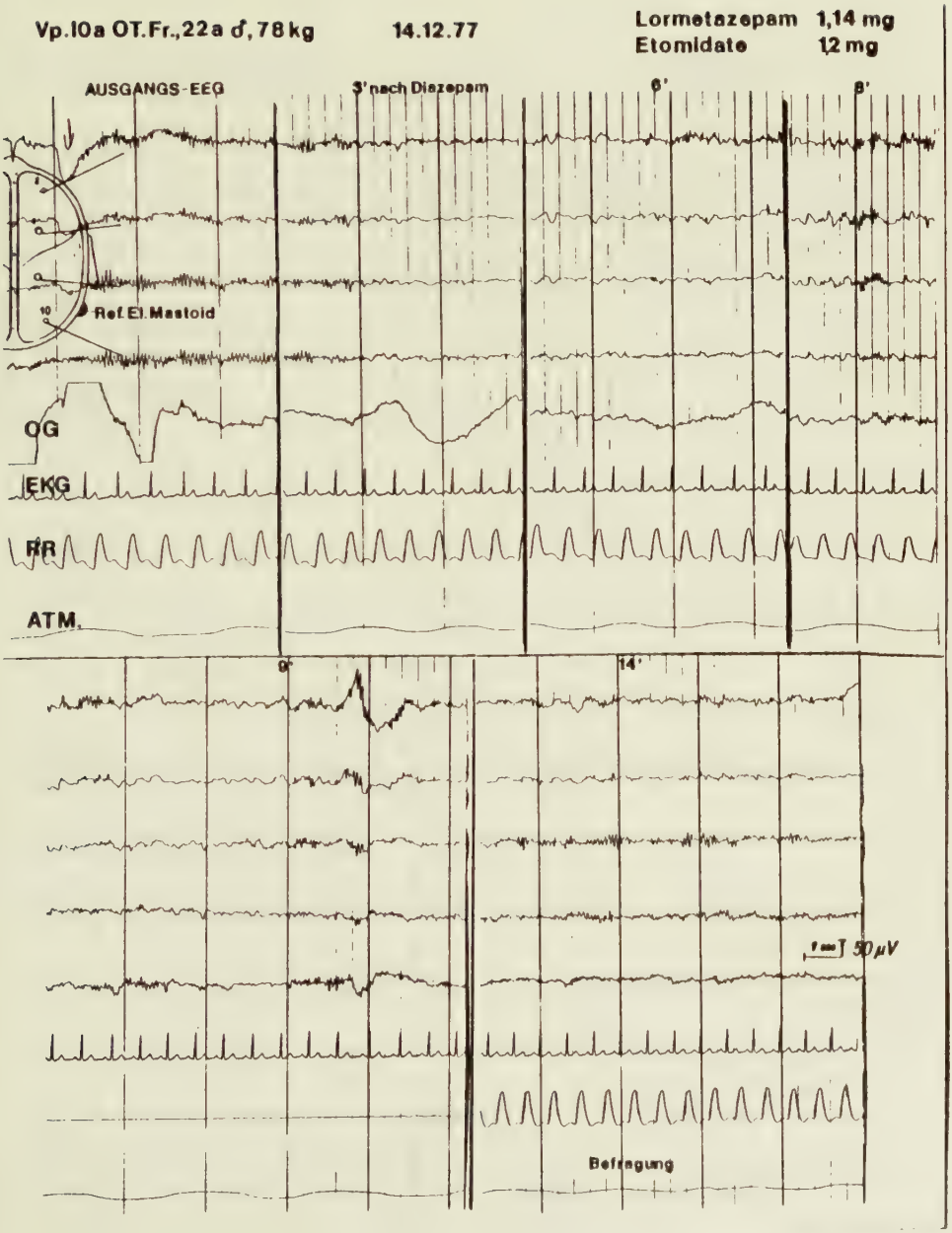

Vp.10a OT.Fr.,22a ♂,78kg
14.12.77
Lormetazepam 1,14 mg
Etomidate 1,2 mg
AUSGANGS-EEG
3' nach Diazepam
6'
8'
Ref. El. Mastoid
OG
EKG
RR
ATM.
9'
14'
50 µV
Befragung

Abb. 15

Zu Abb. 16

Nach Etomidate-Injektion Übergang in hohe, unregelmäßige, langsame 4-2/s-Tätigkeit, die von rascher, unregelmäßiger Tätigkeit überlagert wird und innerhalb von 4 Minuten wieder ausklingt.

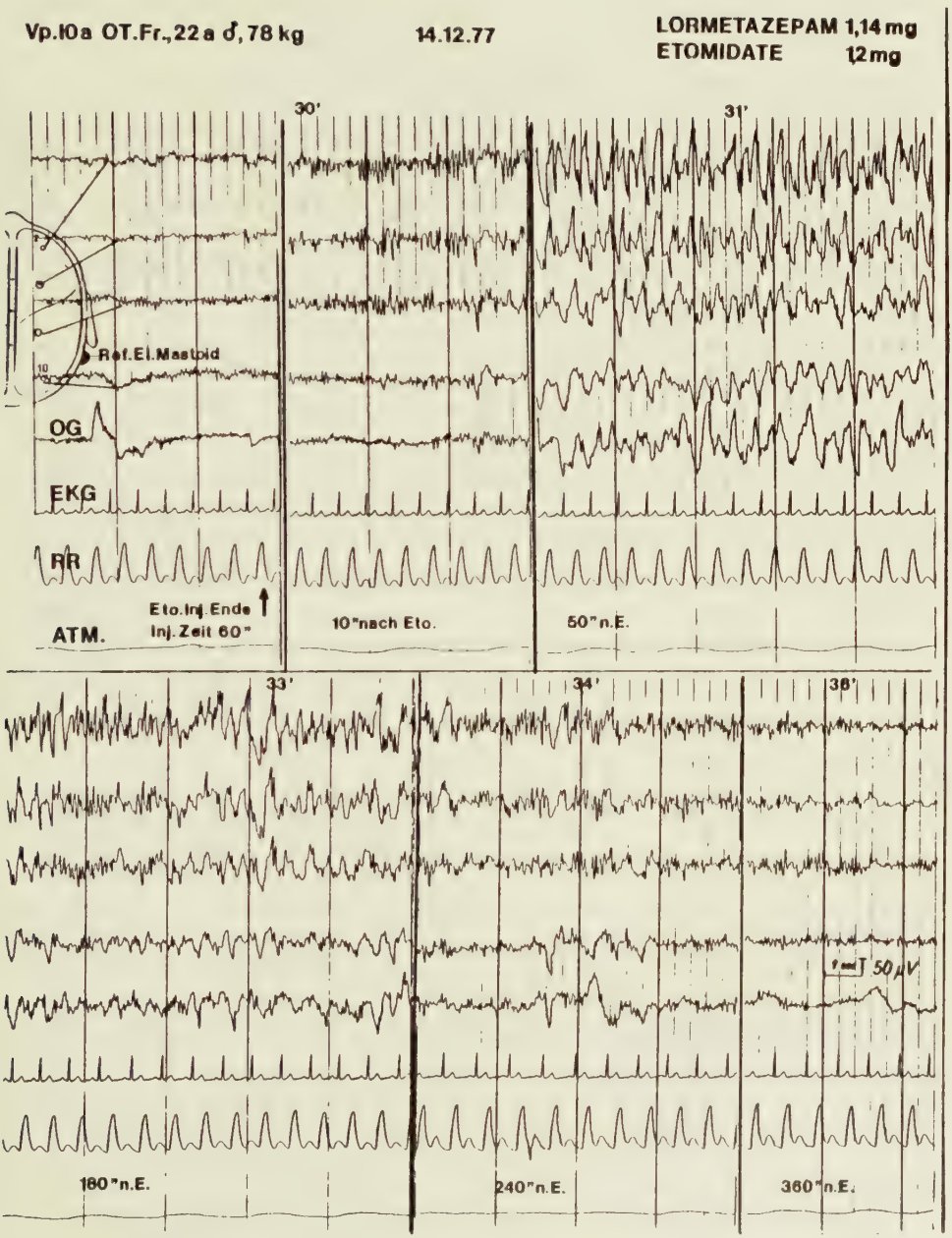

Vp.10a OT.Fr., 22 a ♂, 78 kg
14.12.77
LORMETAZEPAM 1,14 mg
ETOMIDATE 1,2 mg
30'
31'
Ref.El.Mastoid
OG
EKG
RR
ATM.
Eto.Inj.Ende
Inj.Zeit 60"
10"nach Eto.
50"n.E.
33'
34'
38'
50 µV
180"n.E.
240"n.E.
360"n.E.

Abb. 16

Zu Abb. 17

Anschließend wechselnde EEG-Stadien, zeitweilig gemischte, niedrige, langsame Tätigkeit von 3-7/s, zeitweilig aktiviert durch überlagernde rasche Tätigkeit (wechselnde leichte Schlafstadien), zum Teil Sigma-Spindeln und K-Komplexe.

Vp.10a OT. Fr., 22 a ♂, 78 kg 14.12.77

Lormetazepam 1,14 mg
Etomidate 1,2 mg

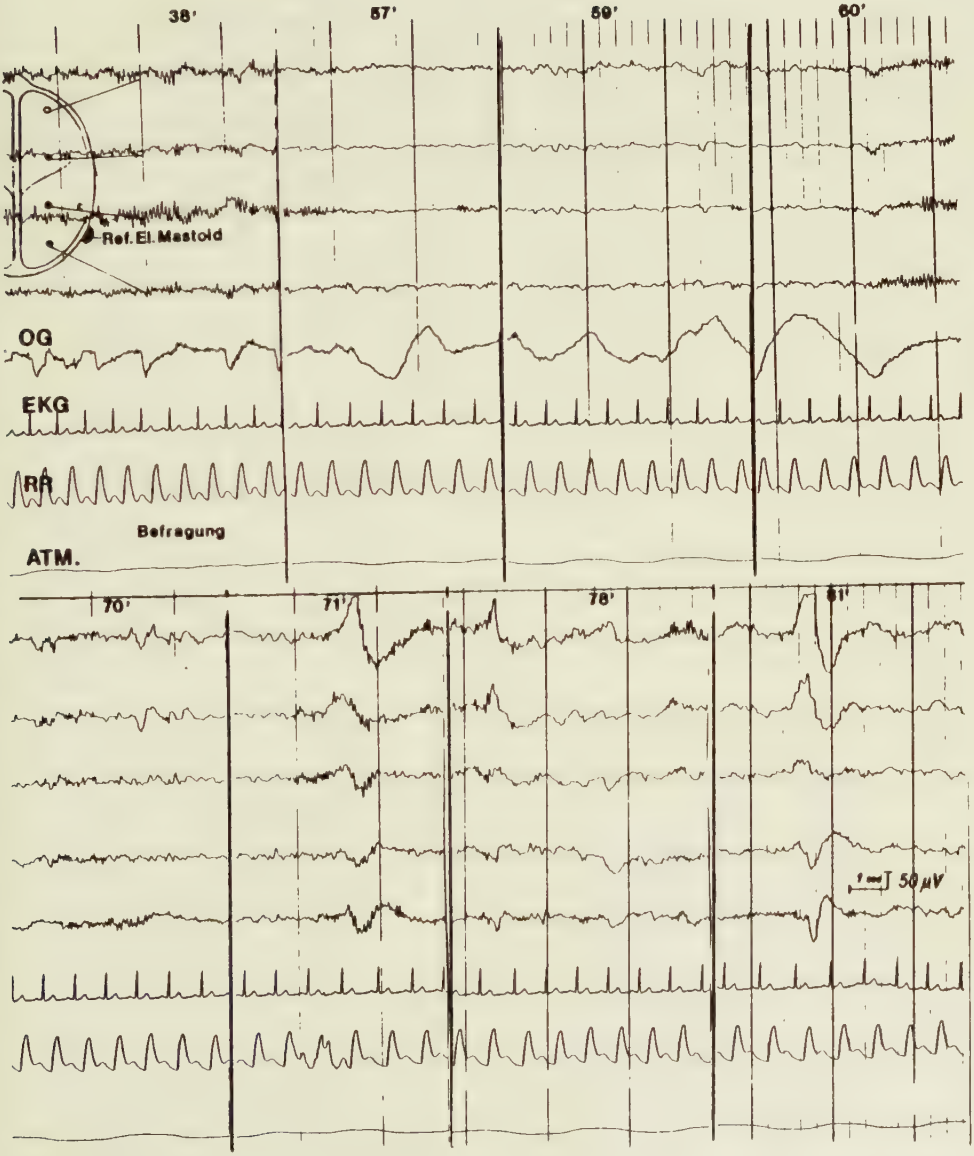


Abb. 17

Zu Abb. 18

Im weiteren Verlauf gelegentlich höhere, unregelmäßige 1-3/s-Strecken, von niedriger, z.T. spindeliger, rascher Tätigkeit überlagert.
In der 120. Minute Rückkehr zum Ausgangsverhalten.
Im Okulogramm gelegentlich Serien von langsamen Bulbusbewegungen des Wachzustandes.

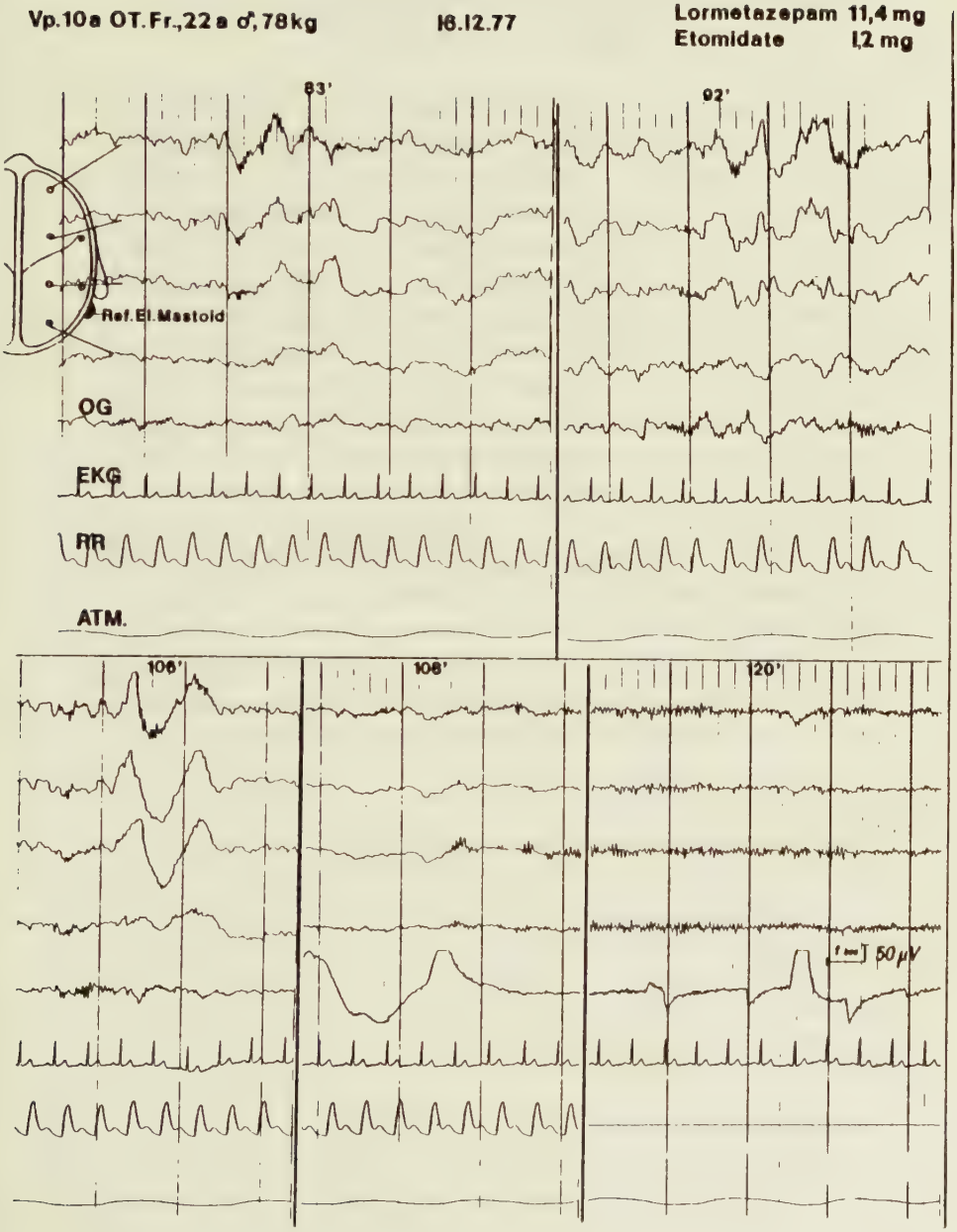

Vp.10a OT.Fr.,22a ♂,78kg
18.12.77
Lormetazepam 11,4 mg
Etomidate 1,2 mg
83'
92'
Ref.El.Mastoid
OG
EKG
RR
ATM.
106'
108'
120'
1 mV
50 µV

Abb. 18

4.1.2.3 Vergleich der EEG-Veränderungen einer Versuchsperson nach i.v.Verabreichung von Diazepam/Etomidate und Lormetazepam/Etomidate.

Der Vergleich der beiden Kombinationen zeigt weitgehende Übereinstimmung. Die Benzodiazepinderivate führen zu EEG-Stadien, die leichten Schlafstadien mit gemischter, niedriger, langsamer Tätigkeit entsprechen und auch aktiviert diffuse, rasche Tätigkeit enthalten. Die zusätzliche Gabe von Etomidate führt zu den typischen Stadien mit unregelmäßiger, hoher, langsamer Tätigkeit, die aber von hoher, rascher Tätigkeit überlagert bleibt. Die Dauer dieser Stadien mit hoher, langsamer Tätigkeit ist nach Lormetazepam als Prämedikation etwas länger als nach Diazepam und die Deltatätigkeit enthält etwas langsamere Komponenten. Im weiteren Verlauf bis zur 120. Minute ist der formale Unterschied nicht bedeutungsvoll. Es gibt nach der Kombination Lormetazepam/Etomidate zeitweilig EEG-Stadien mit Begleitzeichen flüchtiger, mittlerer bis tiefer Schlafstadien, in denen die langsame Tätigkeit weiterhin von vermehrt rascher Tätigkeit überlagert bleibt, wogegen bei dieser Versuchsperson nach Diazepam/Etomidate nur leichte Schlafstadien ablaufen.

4.2. Vigilanzmittelwerte mit Standardabweichungen und Mittelwert-Okulogramm

4.2.1 Mittelwerte bei i.v.Prämedikation von Diazepam und nachfolgender i.v.Kurznarkose mit Etomidate (Abb.19).

Die Ausgangslage zeigt fast durchwegs Stadien der völligen Wachheit (A0) mit sporadischen Phasen leichter, spontaner Schläfrigkeit (A1). Nach der Diazepam-Injektion erfolgt sofort der Übergang in Einschlaf- und leichte Schlafstadien. In der 3. Minute wird ein Stadium von B0 erreicht. Die Tendenz, langsam in tiefere Schlafzustände (bis B1) zu gleiten, wird in der 10. Minute durch den Weckreiz der Befragung unterbrochen. Die Standardabweichung in dieser 1. Phase ist relativ groß (bis zu 4 Schlafstadieneinheiten), weil zwei Probanden kaum Sedierung nach Diazepam zeigten. Die raschen Augenbewegungen (RAB) weichen entsprechend der sinkenden Vigilanz kontinuierlich den langsamen Augenbewegungen (LAB), bis diese bei den in der 9. Minute erreichten kurzzeitigen B1-Stadien selbst wieder abnehmen.
Ab Befragungsbeginn tauchen die Vigilanzstadien sprungweise innerhalb 5 Minuten bis zu einem etwas reduzierten Wachstadium A1 auf, das bis zum Ende der Befragung anhält. Nach Abschluß der Befragung sinkt die Schlaftiefe sofort kontinuierlich ab und erreicht kurz vor der Etomidate-Injektion (28. Minute) Stadien wie vor der Befragung (B0-B1). Dabei ist die Streuung unverändert groß (4 Schlaftiefeneinheiten). Im Okulogramm nehmen die RAB bei der Befragung wieder stark zu mit reziproken Abfall der LAB. Dementsprechend fielen sie bei Befragungsende wieder ab, bei zunehmenden LAB.
Bei der Etomidate-Injektion wachten die Probanden kurz auf, was sich in der Kurve eindrucksvoll zeigt und sich sowohl auf die Manipulation bei der Injektionsvorbereitung

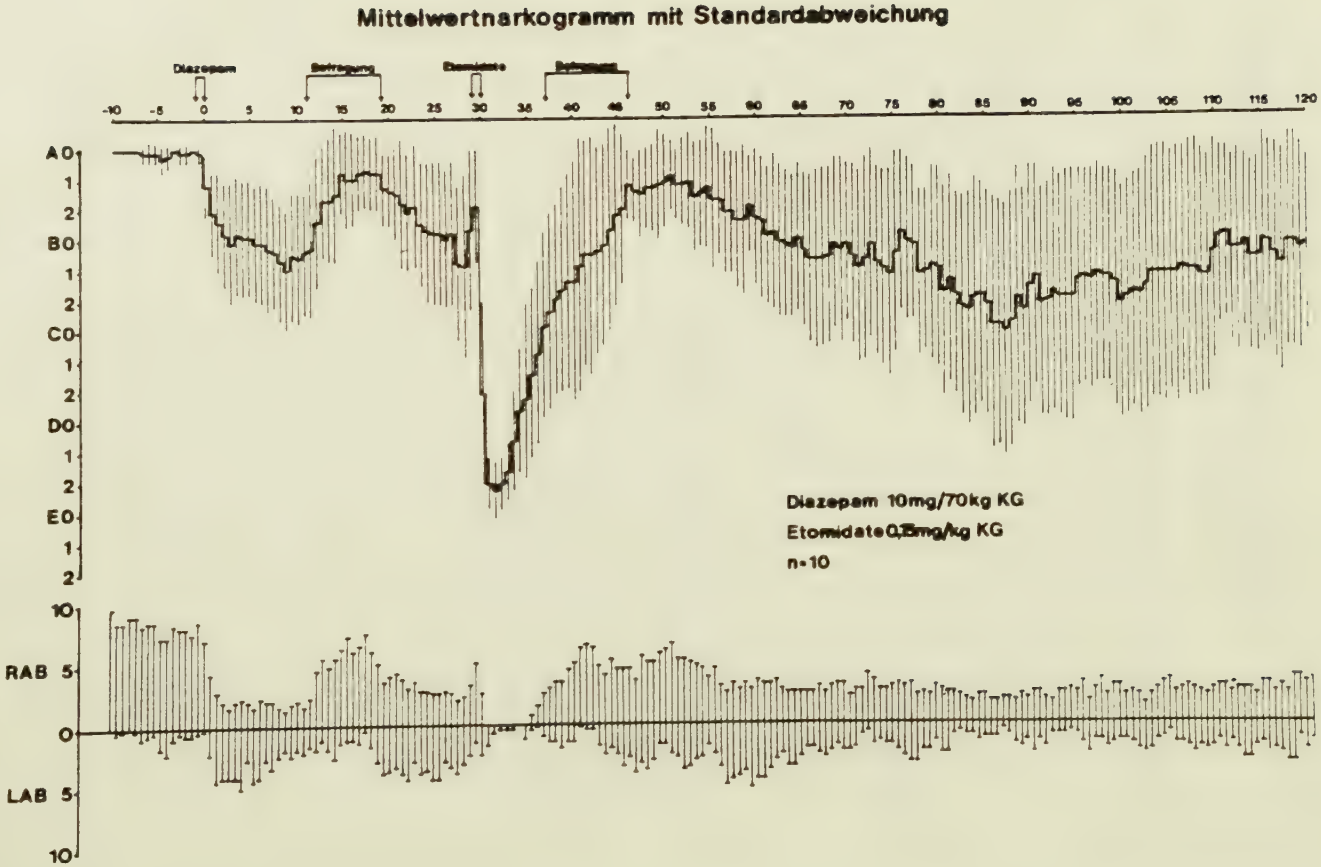

Mittelwertnarkogramm mit Standardabweichung
Diazepam
Betragung
Etomidate
Extubation
-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120
AO
1
2
BO
1
2
CO
1
2
DO
1
2
EO
1
2
Diazepam 10mg/70kg KG
Etomidate 0,3mg/kg KG
n=10
10
RAB 5
0
LAB 5
10

Abb. 19

als auch auf den häufig auftretenden Venenschmerz bei der Injektion zurückführen läßt, dessen Auftreten erfragt und protokolliert wurde.
Die Wirkung von Etomidate tritt rasch ein: 40 Sekunden nach Ende der Injektion ist ein leichtes Narkosestadium von C2 überschritten, das Wirkmaximum von D2 schon nach 80 Sekunden erreicht. Die große Streuung in der 40. Sekunde (6 Einheiten) läßt auf sehr unterschiedliche Anflutgeschwindigkeiten schließen. Das tiefste Stadium der Narkose (D2 bis D0) hält bei sehr kleiner Streuung 240 Sekunden an, die maximale Wirkung, also bis zum Unterschreiten von C0, dauert durchschnittlich 7 Minuten. In dieser Phase sind fast keine Augenbewegungen mehr vorhanden. Die Standardabweichungen wachsen nach dem tiefsten Stadium rasch an (bis über 4 Einheiten nach oben und unten). Dies wird besonders durch den wechselnden Befragungsbeginn verursacht, der sich ab der 37. Minute je nach Schlaftiefe bis zum erfolgreichen Anrufungsweckreiz verzögerte. So steigt die Vigilanzkurve von der 37. Minute vom B2 Stadium kontinuierlich bis A1 in der 46. Minute, dem Befragungsende. Hier erst zeigt die geringe Standardabweichung eine ähnliche Reaktion aller Probanden. Die RAB nehmen kontinuierlich zu. Das danach allgemein erreichte Stadium von Wachheit dauert bei geringer Streuung bis zur 55. Minute und wird bis zur 60. Minute von Schläfrigkeit abgelöst, die anschließend bis zur 87. Minute stetig, aber sehr flach sinkend, in leichten Schlaf übergeht (maximal C0). In dieser langen Wiedereinschlafphase verbreitert sich die Standardabweichung laufend bis zu einem Maximum von 4 Einheiten und verbleibt dabei fast bis zum Ende des Versuchs. Die RAB und LAB verhalten sich dabei ausgeglichen. Insgesamt sind sie reduziert. Die Vigilanzmittelwerte bewegen sich ab der 90. Minute bis zum Versuchsende weiter im Stadium eines sehr leichten Schlafes mit nur geringer Tendenz zur Rückkehr zur Wachheit. Die individuellen Unterschiede waren hier sehr deutlich.

4.2.2. Mittelwerte bei i.v.Prämedikation von Lormetazepam und nachfolgender i.v.Kurznarkose mit Etomidate (Abb. 20).

Es zeigt sich ein normales Ausgangsverhalten mit fast 100 % RAB. Nach der Lormetazepam-Injektion fallen die Probanden durchschnittlich ab der 5. Minute in ein Einschlafstadium von B0 bei einer geringen Streuung. Diese Phase dauert bis zur 10. Minute, bei etwas größerer Streuung. Es scheint, daß die vor der Befragung erfolgende Blutentnahme einen erkennbaren Weckreiz bewirkt hat, auf den sich der der Befragung aufpflanzt. Mit hoher Regelmäßigkeit, also kleiner Streuung, wachen die Probanden gleichzeitig auf und bleiben bis zum Befragungsende in einem Zustand leichter Schläfrigkeit. Danach folgt ein langsamer Übergang in leichte Schlafstadien bis zur 29. Minute bei einer mittleren Streuung von 3 Einheiten. Die Etomidate-Injektion ist auch hier von einer starken Weckreaktion begleitet. Die Augenbewegungen verhalten sich je nach Schläfrigkeits- bzw. Wachzustand reziprok zueinander. 40 Sekunden nach Etomidate ist bereits ein durchschnittliches Narkosestadium von C2 eingetreten, bei einer Abweichung um 2 1/2 Einheiten, nach 80 Sekunden das tiefst erreichte von D2, das einer mittleren bis tiefen Narkose entspricht. Es dauert 240 Sekunden bei einer Abweichung von 1 bis 2 Einheiten. Die Augenbewegungen sind während der Narkose erloschen. Die maximale Wirkung ist nach acht Minuten beendet. Zeitlich folgt jetzt die Anrufungsphase für die Befragung. Die hohe Standardabweichung von 4 Einheiten ist durch die individuellen Unterschiede beim Aufwachen bedingt. Erst am Ende der Befragung ist die annähernde Rückkehr zum Ausgangsverhalten erreicht (um A2) und die Standardabweichung wird kleiner. Die RAB steigen an. Nach Befragungsende schlafen die Probanden schnell ein, B0 wird in der 55. Minute erreicht. Die Schlaftiefe sinkt bis zur 70. Minute weiter bis zu C1-Leichtschlafstadien und verbleibt dabei plateauartig bis fast zur 95. Minute.

Mittelwertnarkogramm mit Standardabweichung

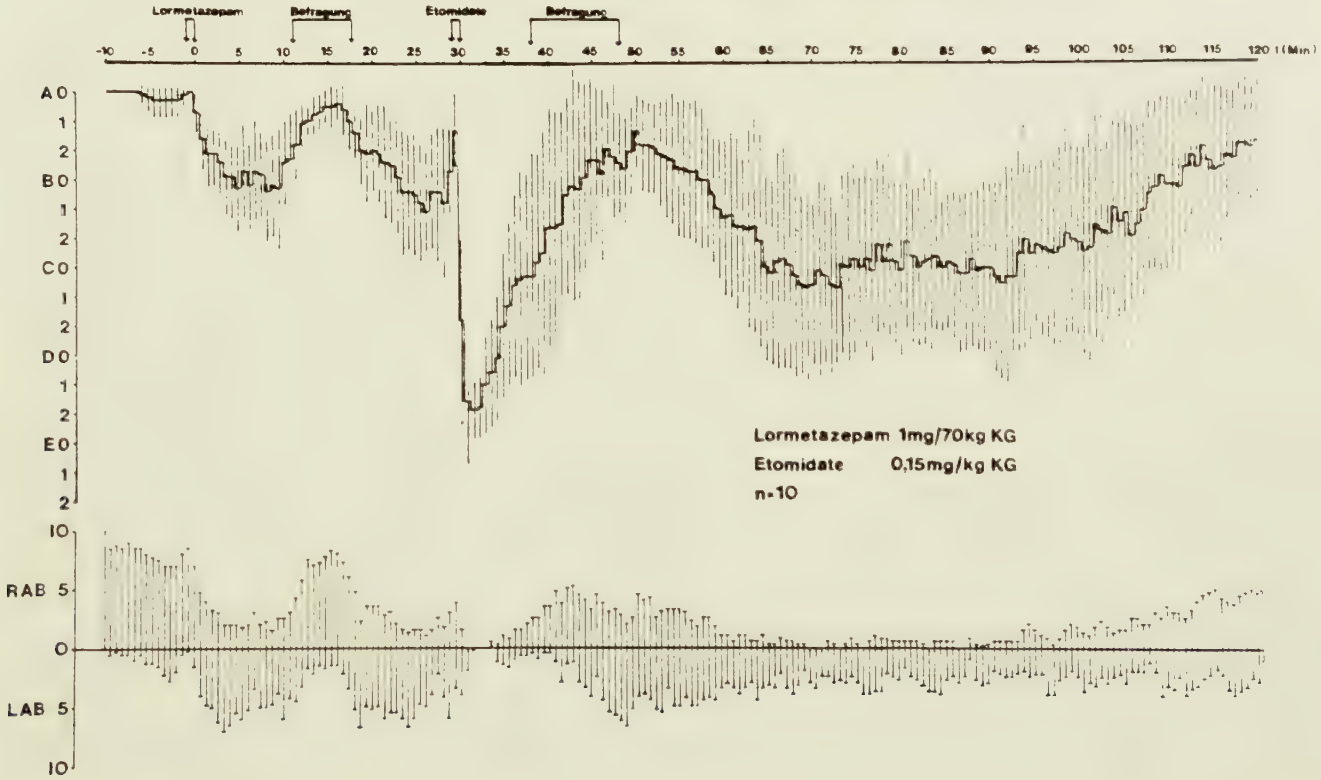


Abb. 20

Die Standardabweichung beträgt in dieser Phase durchschnittlich 3 Einheiten. Die Augenbewegungen sind dabei reduziert, die RAB aber weitaus stärker. Ab der 95. Minute bewegt sich die Vigilanz stetig nach oben, bestätigt durch die etwas kleiner werdende Abweichung, bis in der 120. Minute Wachheitsstadien von A2 erreicht werden. Entsprechend steigen die RAB wieder an.

4.3. Vergleich der Vigilanzmittelwerte (F-Test) und Signifikanzdarstellung (Abb. 21)

Zur besseren Vergleichsmöglichkeit wurden in der Abbildung die beiden Mittelwertkurven zusammen eingezeichnet. Das Ausgangsverhalten unterscheidet sich nicht wesentlich; auch die Einschlafphase nach den Benzodiazepinen ist ähnlich, bis auf ein leicht verzögert scheinendes Einsetzen der Wirkung von Lormetazepam. Kurz vor der Befragung ist die Wirkung von Diazepam etwas stärker, wobei das frühere "Auftauchen" von Lormetazepam wohl im Zusammenhang mit einer größeren Bereitschaft steht, auf den Weckreiz der Blutentnahme in der 10. Minute zu reagieren. Die Standardabweichungen dieser Phase sind bei Lormetazepam insgesamt geringer als bei Diazepam. Dies gilt auch besonders für die anschließende Befragungszeit, in der die Probanden bei Lormetazepam insgesamt etwas wacher scheinen als bei Diazepam. Ein signifikanter Wert in der 18. Minute kann dafür einen Hinweis geben. Das Wiedereinschlafen danach ist gleich, nur zeitlich bei Lormetazepam etwas früher. In der Narkosephase fällt die etwas größere Standardabweichung von Etomidate mit Lormetazepam während der maximalen Wirkungsphase auf. Die Abflutungsphase fällt mit der Befragungszeit zusammen und weist bei beiden Kurven hohe Standardabweichungen auf. Dabei scheint aber die Kombination Lormetazepam - Etomidate etwas stärker zu wirken und

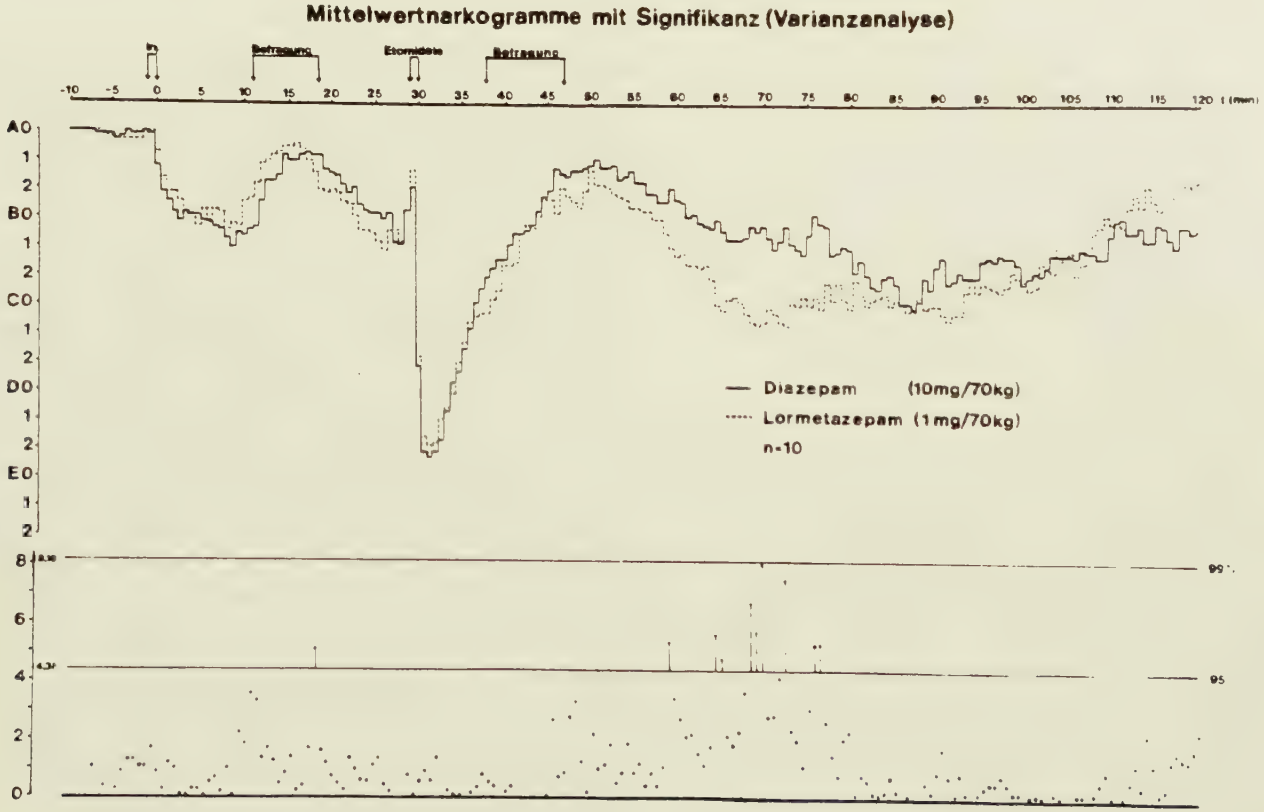

Mittelwertnarkogramme mit Signifikanz (Varianzanalyse)
Ip
Betrauung
Etomidate
Betrauung
-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 (min)
A0
1
2
B0
1
2
C0
1
2
D0
1
2
E0
1
2
Diazepam (10mg/70kg)
Lormetazepam (1mg/70kg)
n=10
8
6
4
2
0
99
95

Abb. 21

am Ende der Befragung nicht ganz wie bei Diazepam zum Ausgangsverhalten zurückzuführen. Dies wird bestätigt durch das schnelle Wiedereinschlafen bei der ersten Kombination, das anschließend zu einer wesentlich längeren und auch tieferen Schlafphase führt, als sie mit Diazepam/Etomidate erreicht wird. Bei dieser Kombination erfolgt der Schlaf deutlich langsamer und erreicht nur ein kurzes Maximum in der 85. bis 90. Minute. Die signifikanten F-Werte zwischen der 60. und 75. Minute beweisen den Unterschied. Die beiderseits hohen Standardabweichungen aber verhindern eine deutlichere Unterscheidung. Zwischen der 90. und 110. Minute sind kaum Unterschiede festzustellen. Danach scheint Lormetazepam/Etomidate schnell zum Ausgangsverhalten bei kleiner werdender Standardabweichung zurückzukehren, während Diazepam/Etomidate im Leichtschlafstadium hängen zu bleiben scheint. Auch die Streuung bleibt dabei unverändert groß, weil zwei Versuchspersonen gegen Versuchsende tief schliefen. Die sich der 95 % Grenze anzunähern scheinenden F-Werte würden eine Untersuchung über etwa 20 weitere Minuten wünschenswert erscheinen lassen.

4.4. Vergleich der Mittelwert-Okulogramme (Abb. 22)

Um den engen Zusammenhang mit den Vigilanzstadien zu verdeutlichen, sind die Okulogramme mit den Vigilosomnogrammen in einem Diagramm dargestellt und beschrieben worden. Abb.22 veranschaulicht nur die Unterschiede der Mittelwertokulogramme von Diazepam/Etomidate und Lormetazepam/Etomidate.

Die Ausgangswerte bis zur 1. Injektion sind erwartungsgemäß nahezu identisch und zeigen ein fast 100 %iges Auftreten von raschen Augenbewegungen. In der Prämedikationsphase korrelieren die RAB-Veränderungen eng mit den Vigilanzkurven: Nach der Diazepam-Injektion erfolgt ein abrupter Abfall, nach Lormetazepam ein sanfter. Bei beiden reduzieren sich die RAB entsprechend dem erreichten Leichtschlafstadium von B0/B1 auf etwa 25 %. Bei Befragungsbeginn setzen setzen die RAB wiederum nach Diazepam abrupt, nach Lormetazepam allmählich ein. Während der Befragung herrscht etwa gleiches Verhalten. In der Wiedereinschlafphase bei Lormetazepam etwas stärkere Reduktion der RAB. Größer sind die Unterschiede bei den LAB, die während der Einschlafstadien bei Lormetazepam häufiger auftreten.
Nach der Etomidate-Narkose finden sich in beiden Kurven für fünf Minuten fast keine Augenbewegungen, das Verhalten in der Befragungsphase ist nahezu identisch. Bei Lormetazepam finden sich etwa von der 47. bis zur 100. Minute entsprechend dem stärkeren Vigilanzabfall vermehrt LAB und deutlich verringerte RAB. Bei Versuchsende RAB-Anstieg bei Lormetazepam und gleichbleibendes Verhalten bei Diazepam.
Insgesamt scheint bei diesen Dosierungen Lormetazepam die Aktivitätsform der raschen Augenbewegungen etwas stärker zu reduzieren als Diazepam. Damit korreliert auch das etwas häufigere Auftreten langsamer Augenbewegungen.

Die korrespondierenden, relativ hohen Standardabweichungen und die wenigen signifikanten Werte in den Vigilanzkurven legen auch beim Okulogramm-Vergleich die Vermutung nahe,daß das ohnehin nur gering unterschiedliche Verhalten statistisch nicht zu sichern ist. Die Ergebnisse können also nur als Tendenz gewertet werden.

Abb. 22 Mittelwert-Okulogramme

4.5. Vergleich besonderer Graphoelemente

4.5.1. Einzelwerte (Tab. 3)

In Tabelle 3 läßt sich die Häufigkeit besonderer Graphoelemente, die bei den EEG-Ableitungen der einzelnen Probanden auftraten, ablesen. Dabei wurde der Zeitabschnitt vor und nach der Etomidate-Injektion einzeln betrachtet.

	Diazepam					Lormetazepam				
vor Etomidate	✓	K	6	ʒ	ϑ	✓	K	6	ʒ	ϑ
Vp1	12	6	126	–	13	2	2	306	–	7
Vp2	17	39	380	–	–	42	14	125	–	–
Vp3	42	31	155	19	–	29	7	87	1	–
Vp4	–	–	298	–	–	–	–	168	–	1
Vp5	14	3	38	1	–	69	32	185	23	–
Vp6	71	32	375	–	–	16	2	344	–	–
Vp7	5	10	233	–	1	17	4	70	–	–
Vp8	35	13	94	–	2	46	23	160	–	8
Vp9	37	12	208	2	10	56	37	142	15	3
Vp10	10	–	151	1	–	14	2	41	–	–
Mittelwerte:	24	15	206	2	3	29	12	163	4	2
nach Etomidate										
Vp1	34	84	412	27	6	60	143	788	26	21
Vp2	68	200	760	–	–	72	125	463	24	1
Vp3	94	179	574	92	–	88	157	495	81	–
Pp4	–	–	258	–	6	18	74	580	2	1
Vp5	76	138	347	101	–	61	338	536	35	–
Vp6	77	135	841	48	–	93	206	805	102	–
Vp7	69	103	453	–	1	44	38	383	–	–
Vp8	48	99	439	–	21	74	105	581	2	39
Vp9	80	73	456	21	5	72	72	305	30	2
Vp10	13	2	121	–	–	26	102	348	–	1
Mittelwerte:	56	101 (8W)	466	23	4	61	136 (12W)	528	30	6

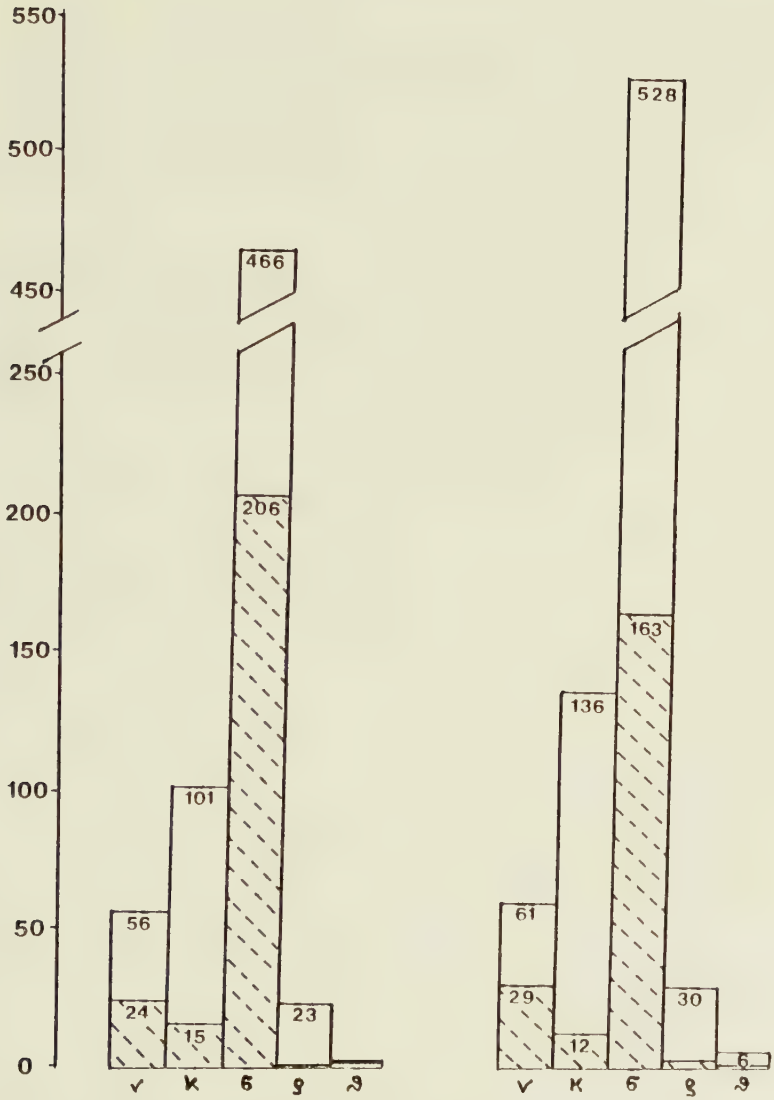
Tab. 3

Es lassen sich bei einigen Probanden stärkere inter-individuelle Unterschiede feststellen, z.B. bei Versuchsperson 10. Dies ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß die Probanden, entgegen den Regeln zeitweise die Augen öffneten, somit artefizielle EEG-Ströme auftraten. Andererseits entsprechen die Unterschiede gerade in den Nachschlafstadien der großen Streuung in den Vigilanzen.

4.5.2. Mittelwerte (Abb. 23)

In Abb. 23 ist die mittlere Häufigkeit besonderer Graphoelemente für Diazepam links und für Lormetazepam rechts dargestellt. Die Prämedikationsphase (0.-30. Minute) ist dabei schraffiert in die Narkosephase (30.-120. Minute) eingezeichnet.

Beim Vergleich der Mittelwerte fällt in der Prämedikationsphase ein etwas höherer Anteil an δ-Spindeln bei Diazepam auf, bei sonst fast gleichen Verhältnissen. In der zweiten Phase verschiebt sich dieser Anteil zugunsten von Lormetazepam. Dies läßt sich mit den längeren C-Nachschlafstadien bei Lormetazepam gut in Zusammenhang bringen.



Diazepam

Lormetazepam

Abb. 23

4.6. Nebenwirkungen

4.6.1. Myokloni

Nach der Etomidate-Injektion wurde die Decke beim Patienten entfernt, um klinische Histaminreaktionen und auf Etomidate zurückzuführende Myokloni (28) zu erkennen. Diese wurden nach Stärke und Häufigkeit bewertet:

Bilateral symmetrische, repetitive, massive Muskelzuckungen (BSRMM), die für die Operation unangenehmste, schüttelfrostähnliche Nebenwirkung von Etomidate, trat bei einem Probanden mit Diazepam-Prämedikation auf. Beim selben Probanden traten überhaupt keine Myokloni nach Lormetazepam auf.

Wiederholte einzelne Muskelzuckungen (WEM) waren bei je zwei Probanden nach beiden Benzodiazepinen feststellbar.

Isolierte, einzelne Muskelzuckungen (IEM) wurden nach Prämedikation mit Diazepam einmal, mit Lormetazepam zweimal beobachtet (Tab. 4).

	BSRMM		WEM		IEM	
	Diaz./Lorm.		Diaz./Lorm.		Diaz./Lorm.	
Vp.1	-	-	-	-	-	x
Vp.2	-	-	-	-	-	-
Vp.3	-	-	x	x	-	-
Vp.4	-	-	-	-	-	x
Vp.5	-	-	x	-	-	-
Vp.6	-	-	-	x	x	-
Vp.7	x	-	-	-	-	-
Vp.8	-	-	-	-	-	-
Vp.9	-	-	-	-	-	-
Vp.10	-	-	-	-	-	-

Außerdem waren häufig Muskelfibrillationen zu sehen, die aber schlecht objektivierbar und damit statistisch nicht verwertbar waren.

4.6.2. Venenschmerzen

Klare Ergebnisse brachte die Befragung nach Schmerzen bei der Injektion: 6 Probanden spürten auf Diazepam mehr oder weniger starkes Brennen im Arm oberhalb der Kanüle, während nur ein Proband bei Lormetazepam ein leichtes Ziehen angab.

5. DISKUSSION

An die Entwicklung des Lormetazepam wurden im Sinne der "Structure activity relationship" hohe Erwartungen geknüpft: Durch Veränderung der Substituenten der Benzodiazepingrundstruktur lassen sich gewisse Wirkungen verändern, was auf molekularer Ebene allerdings noch nicht restlos geklärt ist (46). Dennoch lassen sich gewissen Substituenten bestimmte Eigenschaften zuordnen (46,12), (Abb. 24).

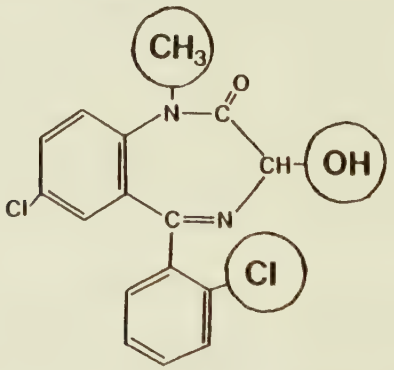


Abb. 24

Die Methylgruppe bewirkt eine allgemeine Wirkungsverstärkung, das Chloratom verstärkt krampfprotektive Wirkungen (3), während die Hydroxylgruppe eine Aktivitätsabnahme durch die Möglichkeit der schnellen Veresterung mit Glukuronsäure bewirkt. Dies hat eine geringere Leberbelastung zur Folge. Während Diazepam nur die Methylgruppe aufweist und ein weiteres Benzodiazepin, das Lorazepam (Tavor^{R}) nur das Chloratom und die Hydroxylgruppe, finden sich bei Lormetazepan alle drei Substituenten. Unter der Voraussetzung,daß Lorazepam die doppelte bis dreifache Potenz von Diazepam besitzt (34,45), erwartete man durch die zusätzliche Einführung der Methylgruppe eine um ein Vielfaches stärkere Wirkung als bei Diazepam. Dies konnte in Vergleichsuntersuchungen an Tieren hinsichtlich sedativ-hypnotischer, muskelrelaxierender, krampfprotektiver und anxiolytischer Potenz bestätigt werden (41).

Im Hinblick auf eine mögliche vorteilhaftere intravenöse Narkoseeinleitung wurde in unserer Studie die Dosis geprüft, die dieselbe sedativ-hypnotische Wirkung aufweist, wie die zur Einleitung gebräuchliche Diazepamdosis von 10 mg/70 kg Körpergewicht. Parameter hierfür ist die Wirkung im EEG. Die entsprechende Dosis von 1 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam beruht auf den Ergebnissen einer breiten EEG-Studie mit aufsteigenden Dosen von Lormetazepam an gesunden Probanden (56). Bestätigt wurde dies in unserem Versuch: In der Prämedikationsphase erreichten die Probanden mit beiden Pharmaka im Mittel dieselben Vigilanzstadien. Damit war die Grundlage für die Vergleichbarkeit der weiteren Parameter gegeben.
Dabei zeigte sich in der Prämedikationsphase kein signifikanter Unterschied; das Anflutverhalten dürfte sich bei beiden Medikamenten gleich verhalten. Auch der weitere Verlauf bis zur 30. Minute, wenngleich durch die Befragung gestört, läßt nicht auf unterschiedliche Verteilungen im Organismus schließen.
Zur Klärung der Pharmakokinetik wurde C_{14}-markiertes Lormetazepam intravenös in einer Dosis von 0,2 mg an fünf Probanden verwendet (40). Dabei sank fünf Minuten nach Injektion die Gesamtradioaktivität des Plasmaspiegels kurzfristig ab und stieg bis etwa zur 6. Stunde langsam wieder an. Eine maximale Plasmakonzentration wurde nach 5 Stunden mit 12,5 $\pm$ 0,9 % der Initialdosis gemessen. Nach 7 Stunden sank die Plasmakonzentration mit einer mittleren Halbwertszeit von 13,3 $\pm$ 1,6 Stunden ab. Die Emittoren der Gesamtradioaktivität wurden bei allen Versuchspersonen praktisch ausschließlich bei konstanter Eliminationsgeschwindigkeit über den Harn ausgeschieden.

Diazepam scheint etwas länger im Fettgewebe zu akkumulieren (52,33), was durch die stärkere Lipophilie infolge der fehlenden OH-Gruppe erklärbar wäre. Auch die wesentlich längere Eliminationshalbwertszeit von im Mittel 28 Stunden (52,33,24) wird durch die erst notwendige

Hydroxilierung am C_3 erklärbar, die den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Biotransformation des Diazepam darstellt (13). Die Desmethylierung erfolgt dagegen rasch (22). Außerdem hat Diazepam eine außerordentlich hohe Plasmaproteinbindung von 96 % (53). Radioaktiv markiertes Diazepam wurde zu 70 % im Harn in Form von markierten Metaboliten ausgeschieden (44). Der Rest wird über die Galle durch den Darm eliminiert. Die Haupt-Metaboliten von Diazepam, Oxazepam und Desmethyldiazepam sind pharmakologisch noch wirksam (36).
Hiermit dürfte die Rückkehr von Lormetazepam zum Ausgangsverhalten nach etwa zwei Stunden, bzw. die zu dieser Zeit noch wirksame Sedierung durch Diazepam, bei sich der 95 % - Grenze nähernden F-Werten zusammenhängen. Eine Versuchsverlängerung um etwa 30 Minuten wäre in diesem Punkte günstig gewesen.
Eventuell unterschiedlich stark auftretende potenzierende Wirkungen auf die Etomidate-Narkose konnten nicht festgestellt werden. In beiden Versuchsreihen traten keine signifikanten Unterschiede auf, wenn auch im Mittel bei Lormetazepam die Leichtnarkosen-Schlaftiefe von CO erst eine Minute später als bei Diazepam unterschritten wurde.
Zweifellos jedoch bewirkten beide Benzodiazepine eine Wirkungsverstärkung der Etomidate-Narkose. Eine EEG-Untersuchung mit 0,15 mg/kg Körpergewicht Etomidate allein (5) unter sehr ähnlichen Versuchsbedingungen zeigte im Mittel sowohl weniger tiefe Narkosestadien als auch fast um die Hälfte kürzere Maximalwirkzeiten. Die Art der Verstärkung ist bisher noch nicht untersucht. Bekannt sind aber die supraadditiven Kombinatseffekte von Benzodiazepinen mit Stickoxydul (N_2O) (49) und Halothan (48).
In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob eine längere Anästhesie allein mit Benzodiazepin-Prämedikation, Etomidate und anschließender Lachgasinhalation möglich ist. Die im Versuch eingeschobene Befragung mit entsprechend hohen

Vigilanzstadien läßt darauf keine eindeutige Antwort zu. Eine kontinuierliche, ohne Störung erfolgte Ableitung, entsprechend dem klinischen Verlauf bei der Narkose, mußte der im Vordergrund des Versuchsplanes stehenden Frage nach Histaminfreisetzung nachstehen. Die - freilich unterschiedlich auftretende - "Rebound"-Effekte mit CO-Schlaftiefen legen die Konstruktion eines "wahren" Verlaufs ohne Befragung nahe. Die unter denselben Versuchsbedingungen, jedoch ohne Etomidate-Narkose verlaufene EEG-Studie zur Dosis-Wirkungsbeziehung von Lormetazepam (56) zeigt nach einer Plateauphase in Höhe von CO, die bis zur 40. Minute post injectionem andauert, eine kontinuierlich, sehr langsam abnehmende Wirkung bis etwa zur 120. Minute. Danach hält noch für weitere zwei Stunden ein Zustand leichter Schläfrigkeit (B0 - A1) an. Es ergibt sich also kein Hinweis auf eine biphasisch auftretende Wirkung von Lormetazepam. Auch bei Etomidate allein ist kein solches "Rebound"-Phänomen beobachtet worden (28,17). Man kann also annehmen, daß ohne die Befragung mindestens ein Schlafstadium vorherrschen würde, das dem der Benzodiazepin-Wirkung allein entspräche. Auffallend ist dabei jedoch der in dieser Phase signifikante Unterschied im Wiedereinschlafen: Während bei Lormetazepam etwa 12 Minuten nach Befragung die erwartbare Schlaftiefe (um B2) wieder eintritt, verzögert sie sich bei Diazepam um etwa 30 Minuten. Das analog verlaufend frühere Einschlafen nach der ersten Befragung bei Lormetazepam mit einem signifikanten Wert läßt vielleicht eine selektiv stärker wirkende Schlafinduzierung im Sinne einer höheren Reduktion emotionaler Aktivität (15) vermuten. Tatsächlich verfügt Lormetazepam über sehr gute Schlafmittelqualitäten (11), die sich im Vergleich mit anderen Benzodiazepinderivaten als überlegen zeigten (41). Auch die guten klinischen Erfahrungen mit Lormetazepam in der Elektrostimulationsanästhesie können Hinweise auf einen solchen Effekt liefern, im Sinne einer besseren Abschirmung akustischer Wahrnehmungen.

Die stärkere Reduktion der raschen Augenbewegungen durch Lormetazepam legt eine stärkere muskelrelaxierende Wirkung nahe. Eine damit korrelierte bessere Unterdrückung unkoordinierter, nach Etomidate auftretender, motorischer Aktivitäten war aufgrund der geringen Fallzahl nicht eindeutig festzustellen. Jedoch trat nach Diazepam-Prämedikation ein Fall mit massiven, schüttelfrostähnlichen Myokloni auf. Einzelne Muskelzuckungen traten zu gleichen Teilen auf. Diese Erscheinungen können als Enthemmungszeichen subkortikaler Strukturen erklärt werden. Die Regulation unfreiwilliger, automatischer Bewegungen befindet sich im Extrapyramidalsystem, das bei Bewußtsein dem Einfluß des Neopallium unterliegt. Dessen inhibierende Funktion entfällt plötzlich in den Induktionsstadien mittlerer und tiefer Narkosen (28). Durch die Benzodiazepine, die an denselben Strukturen angreifen, werden diese Erscheinungen stark unterdrückt. Auch Papaverin und Hyoscin werden zu deren Dämpfung verwendet (19).

Der fast in der Hälfte aller Etomidate-Injektionen auftretende Venenschmerz (43) wurde durch Lormetazepam besser als durch Diazepam gelindert. Hier spielen sicher auch die spezifischen Eigenschaften der Lösungsmittel eine Rolle. Durch die geringere Konzentration von Lormetazepam läßt sich der graduelle Unterschied erklären. Von Nachteil ist auch die stärkere Venenreizung durch Diazepam selbst: Die i.m. Injektion ist zwar schmerzlos, geht aber mit einer Abschwächung der anxiolytischen Komponente einher. Bei Lormetazepam hingegen trat kein Venenschmerz auf.

Die Untersuchung der Blutgase ergab Vorteile für Lormetazepam hinsichtlich geringerer Atemdepression, weniger azidotischen Tendenzen und schnellerer Kompensation (55).

Klinisch zeigten sich keine stärkeren Hinweise auf eine Histaminliberation. Die Auswertung steht noch aus.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Lormetazepam gegenüber Diazepam in der Narkoseeinleitung mit Etomidate leichte Vorteile aufweist. In einer höheren Dosierung von 2 mg/70 kg,

die der von 20 mg/70 kg Diazepam bei der Valium-Kombinationsnarkose (20) entspricht, kann Lormetazepam in Kombination mit Etomidate und Lachgas eine Anästhesie bis über 2 Stunden ermöglichen. Zusätzliche Inhalationsanästhetika wie die halogenierten Kohlenwasserstoffe (Halothan, Enfluran) können damit entfallen. Die analgetische Komponente des Lachgases kann dabei mit geringen Dosen von Fentanyl^{R} vertieft werden. Dieses Konzept hat sich in vielen hundert Narkosen in der Chirurgischen Poliklinik in München bewährt.

6. ZUSAMMENFASSUNG

10 gesunde Probanden wurden jeweils 10 mg/70 kg KG bzw. mit 1 mg/70 kg KG Lormetazepam prämediziert und erhielten nach 30 Minuten eine i.v.Kurznarkose mit 0,15 mg/kg KG Etomidate. Injektionsdauer: 60 Sekunden.

Die Schlaftiefen wurden mittels EEG gemessen.

Beide Benzodiazepine zeigten in der Prämedikationsphase ähnliches Verhalten.

Beide potenzierten die Etomidate-Narkose gleich stark.

Nach der Befragungszeit, die kurz nach der Narkose stattfand, traten signifikante Unterschiede in der Wirkung auf: Die Lormetazepam-prämedizierten Probanden fielen nach 12 Minuten, die Diazepam-prämedizierten Probanden erst nach 30 Minuten in den erwarteten Schlafzustand, der ohne Narkose und Befragung im Mittel auftritt.

Nach 2 Stunden näherten sich die Lormetazepam-Schlafstadien dem Ausgangswert, während sie bei Diazepam im Leichtschlafstadien blieben. Dies wird auf die verschiedenen Halbwertszeiten zurückgeführt.

Die schnellen Augenbewegungen waren bei Lormetazepam stärker reduziert, was auf eine stärkere Muskelrelaxation hinweist.

Einzelne Myokloni traten zu gleichen Teilen auf, ein Proband jedoch zeigte nach Diazepam massive Dyskinesien am ganzen Körper.

Die Injektionen waren bei Lormetazepam weniger oder gar nicht schmerzhaft.

7. E I N Z E L V I G I L O S O M N O G R A M M E

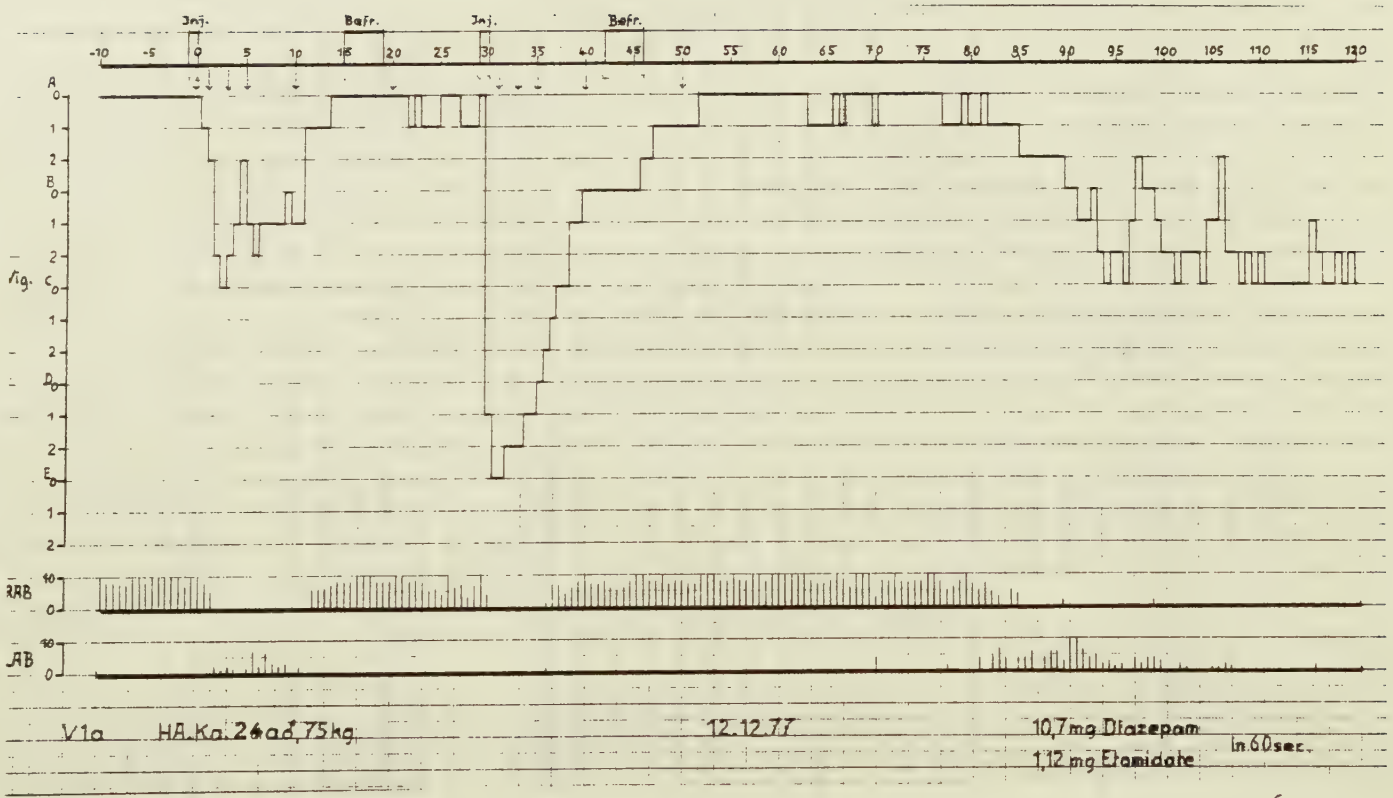

Inj.
Befr.
Inj.
Befr.
-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120
A
B
Fig. C
D
E
RRB
AB
V1a HA.Ka. 24 ad. 75 kg.
12.12.77
10,7 mg Diazepam
1,12 mg Etamidate
in 60 sec.

Abb. 26

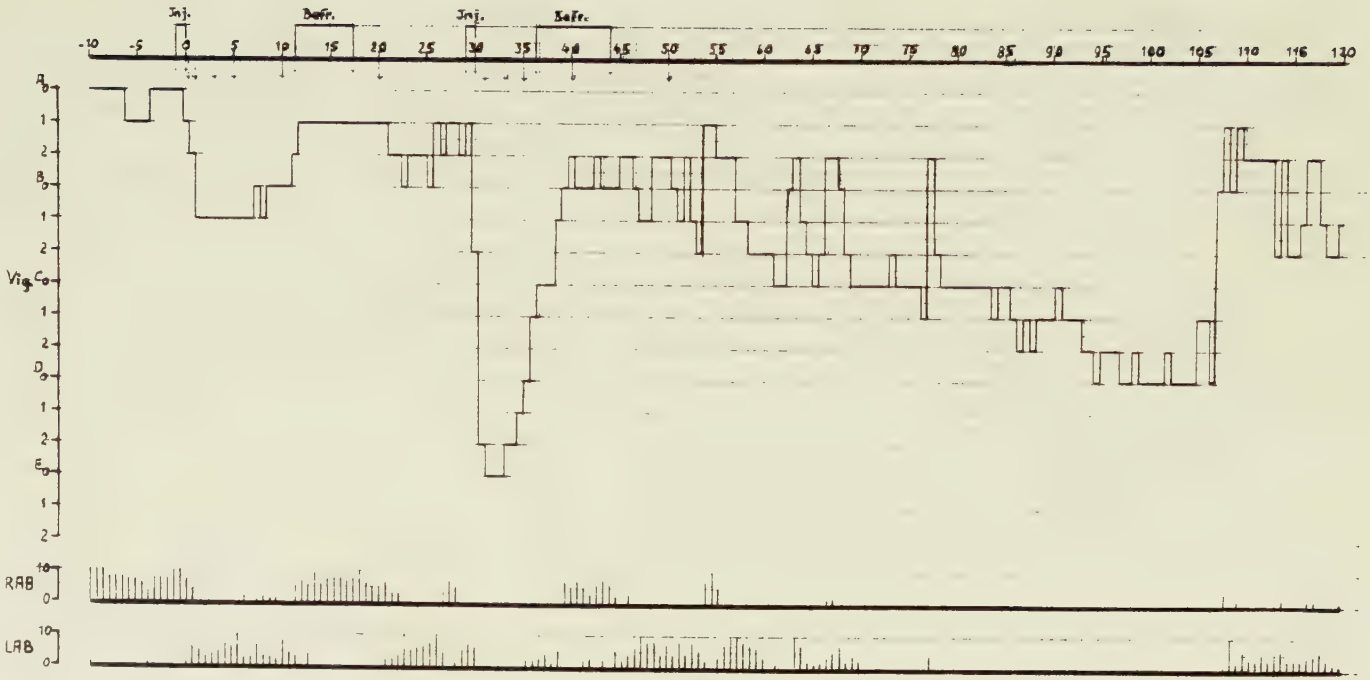
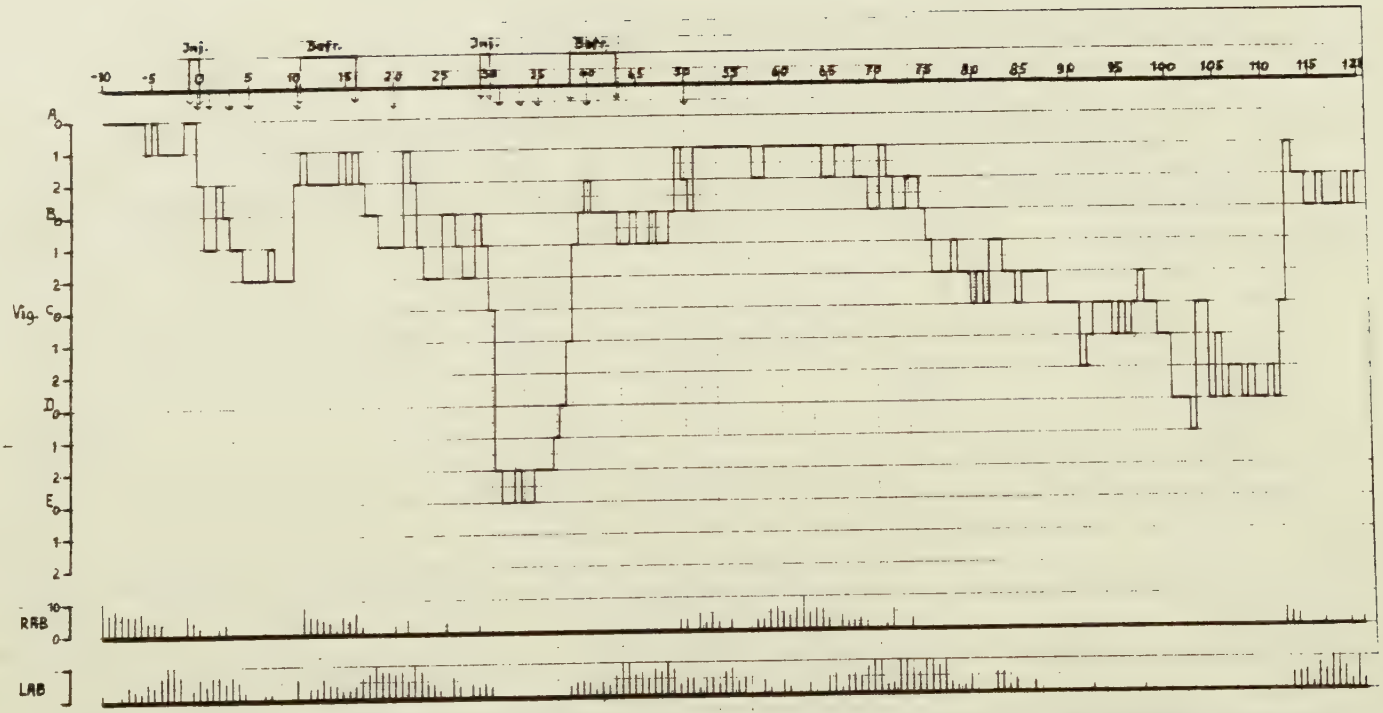

Inj.
Beob.
Inj.
Beob.
-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120
Vig.
RAB
LAB
V1b HA. Ka. 24 a ♂, 75 kg
15.12.77
1,07 mg Lormetazepam
1,12 mg Etomidate
in 60 sec.

Abb. 27



V2a ER. Lu. 23 a ♂, 76 kg 12.12.77 1,04 mg Lormetazepam in 60 sec.
1,12 mg Etomidate

Abb. 28

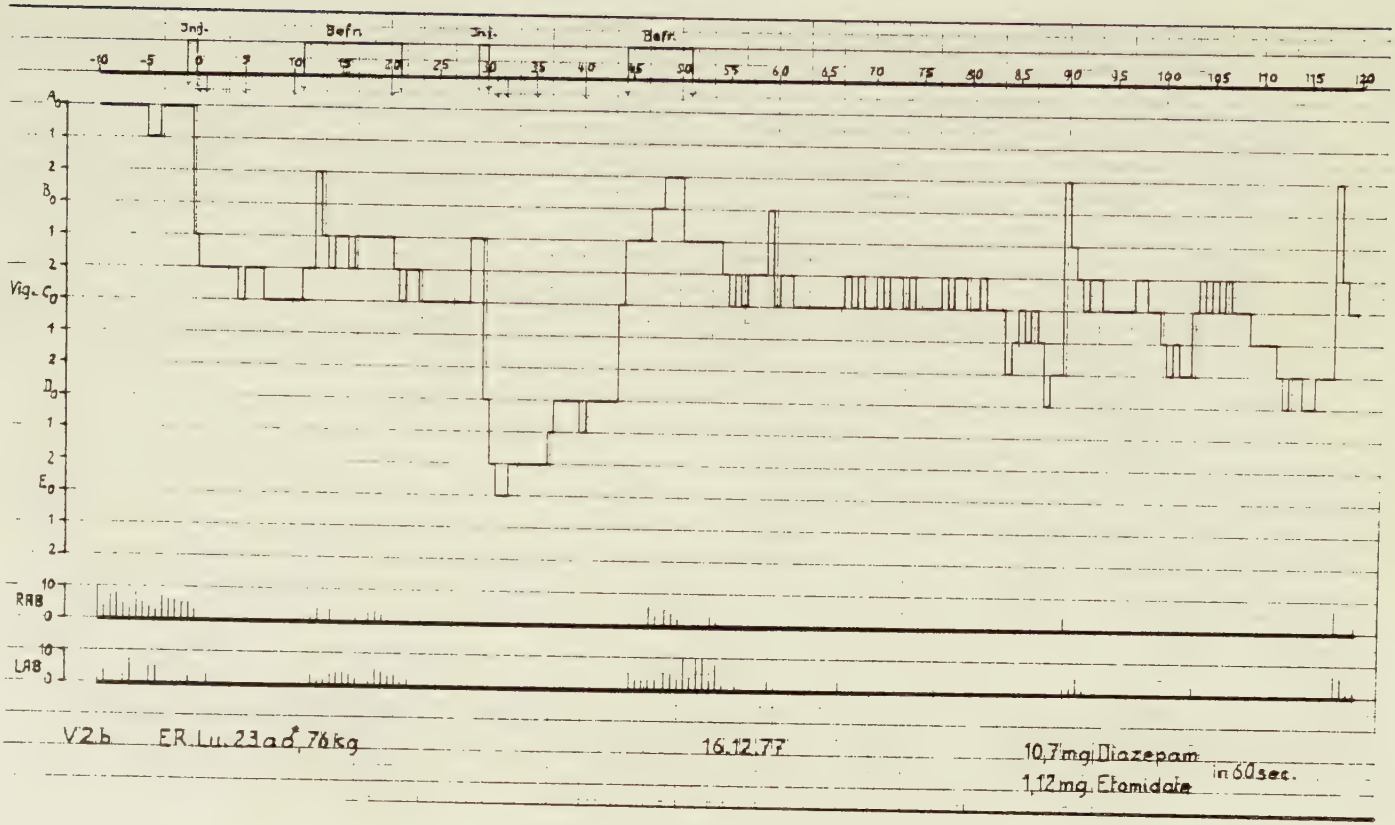
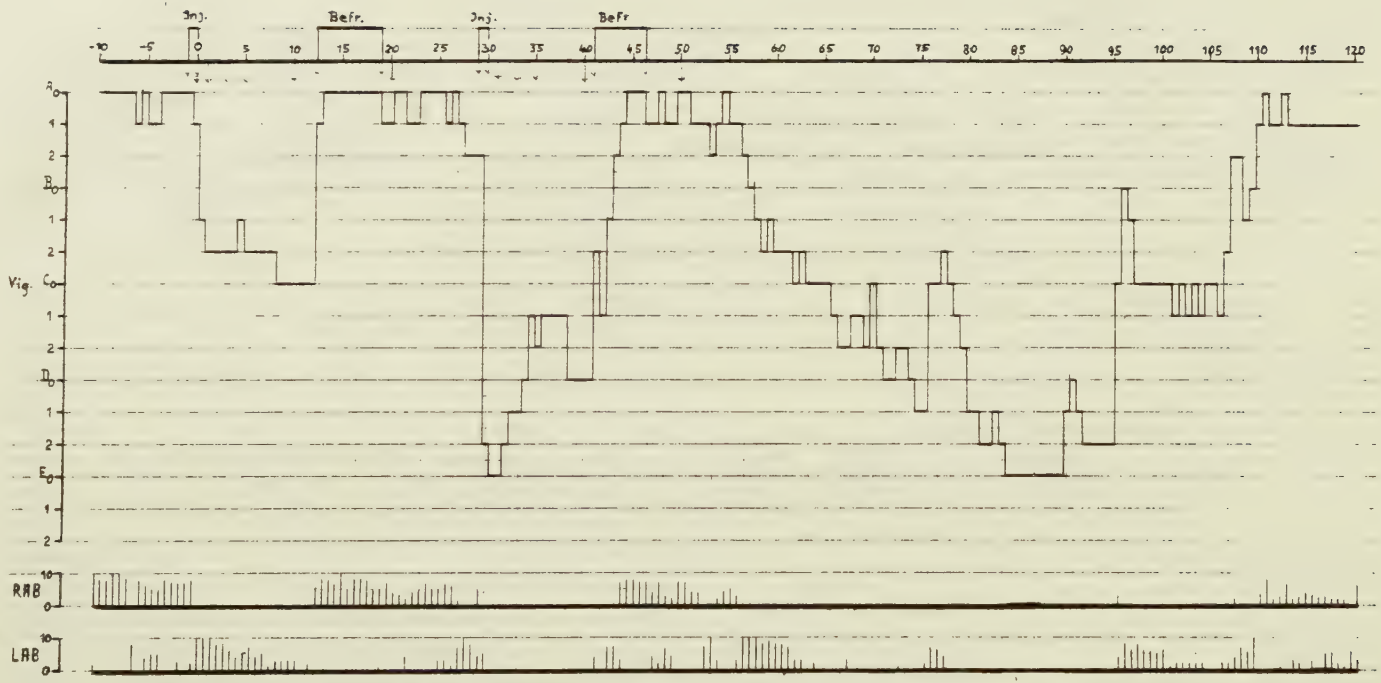
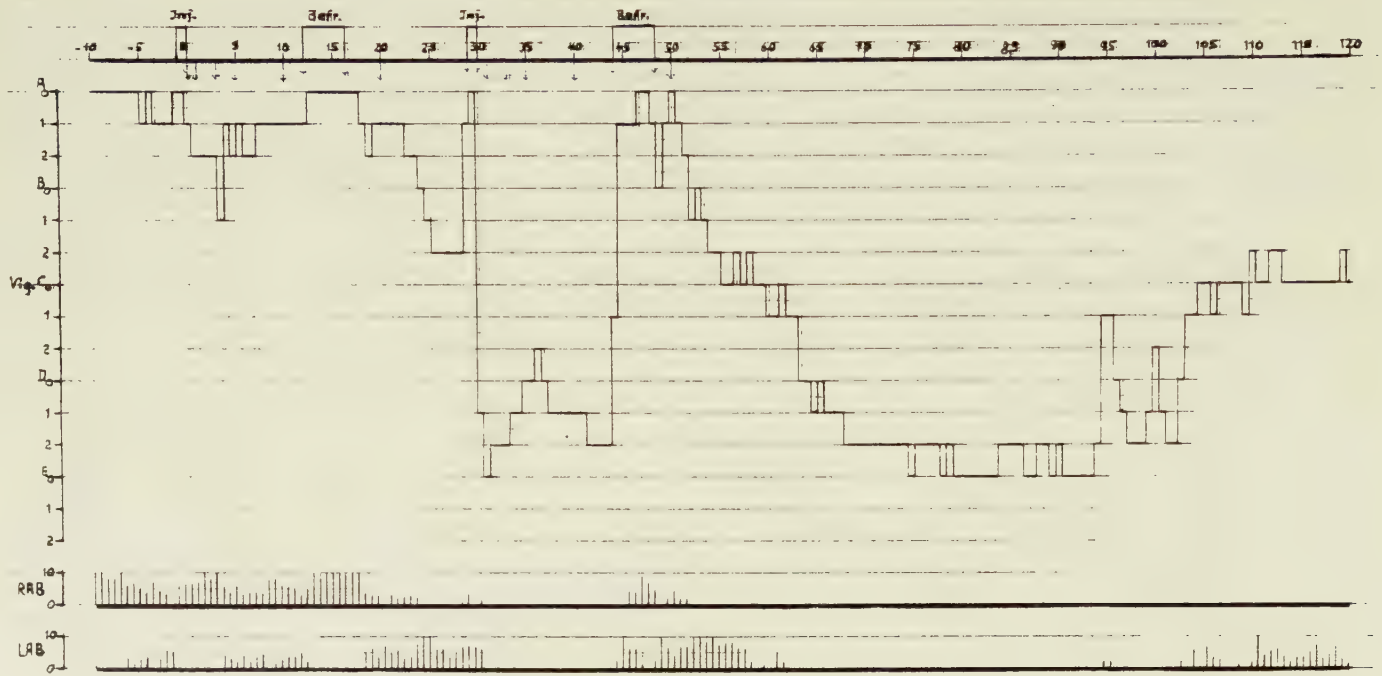

Inj.
Befr.
Inj.
Befr.
-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120
A0
B0
Vig. C0
D0
E0
RAB
LAB
V2b ER. Lu. 23a ♂ 76kg
16.12.77
10,7mg Diazepam
1,12mg Etomidate
in 60sec.

Abb. 29



V3a SCH. Ho. 20 a ♂ 1,78 kg 12.12.77 11,4 mg Diazepam 1,2 mg Etomidate in 60 sec.

Abb. 30



V 3b SCH. Ho. 20 a ♂, 78 kg 16.12.77 1,14 mg Lormetazepam in 60 sec.
1,2 mg Etamidate

Abb. 31

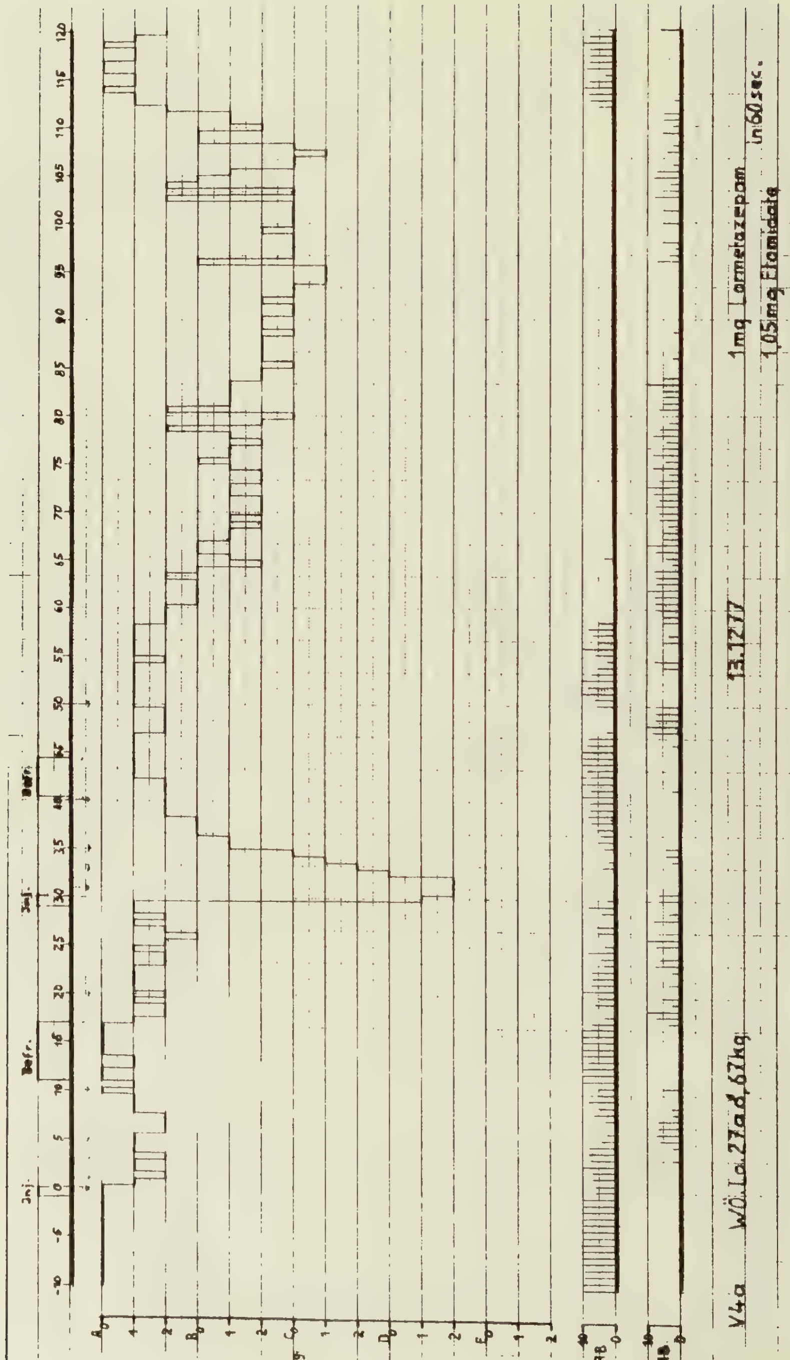

1mg Lormetazepam
1,05mg Etomidate
in 60 sec.
13.12.77
V4a
WÖ.La. 27a 8,67kg
RAB
Inj.
Befr.

Abb. 32

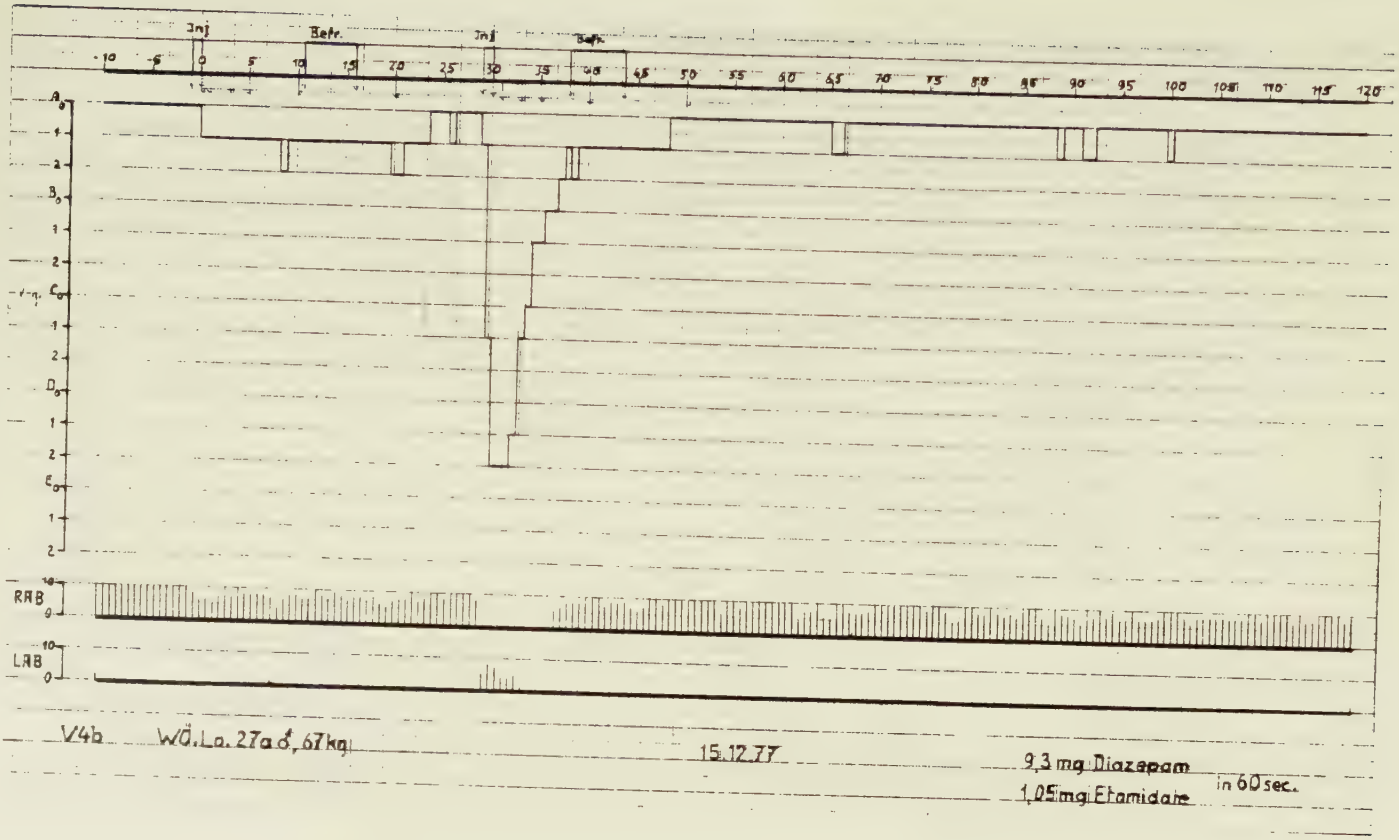

Inj
Befr.
Inj
Befr.
RAB
LAB
V4b WÖ.La. 27a ♂, 67kg
15.12.77
9,3 mg Diazepam
1,05 mg Etamidate
in 60 sec.

Abb. 33

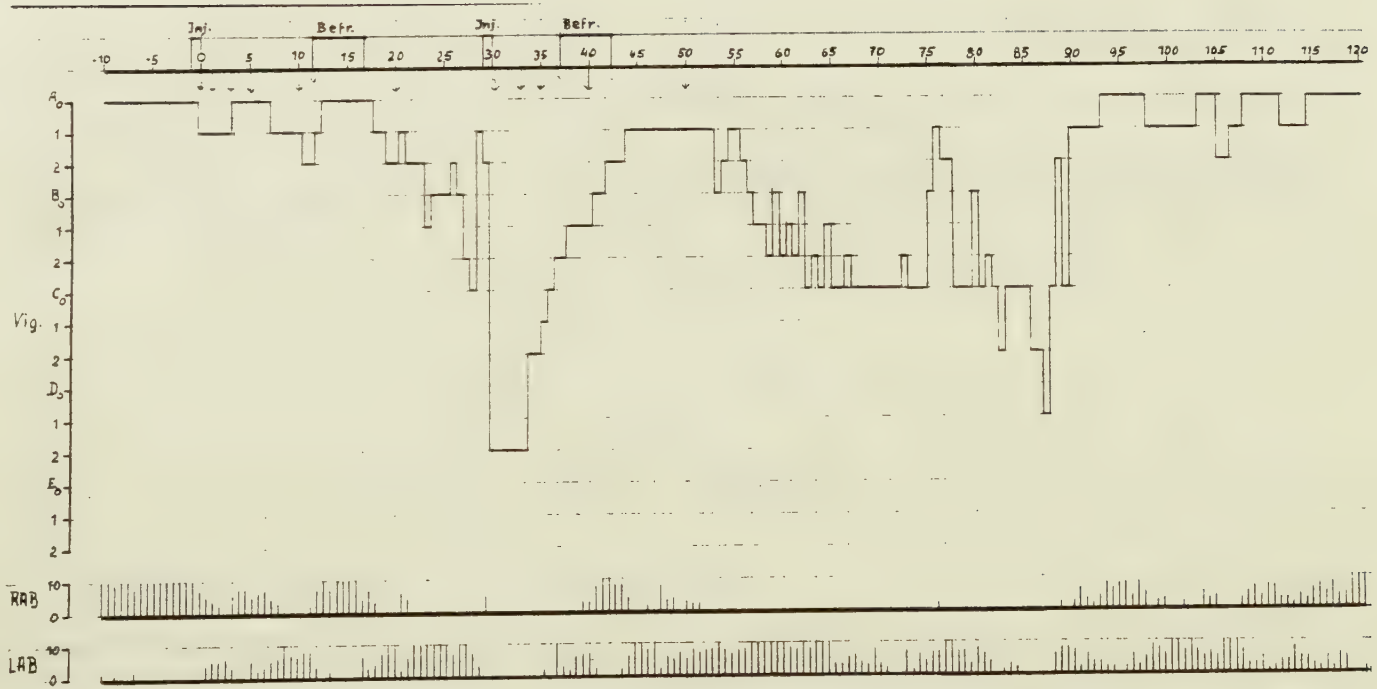
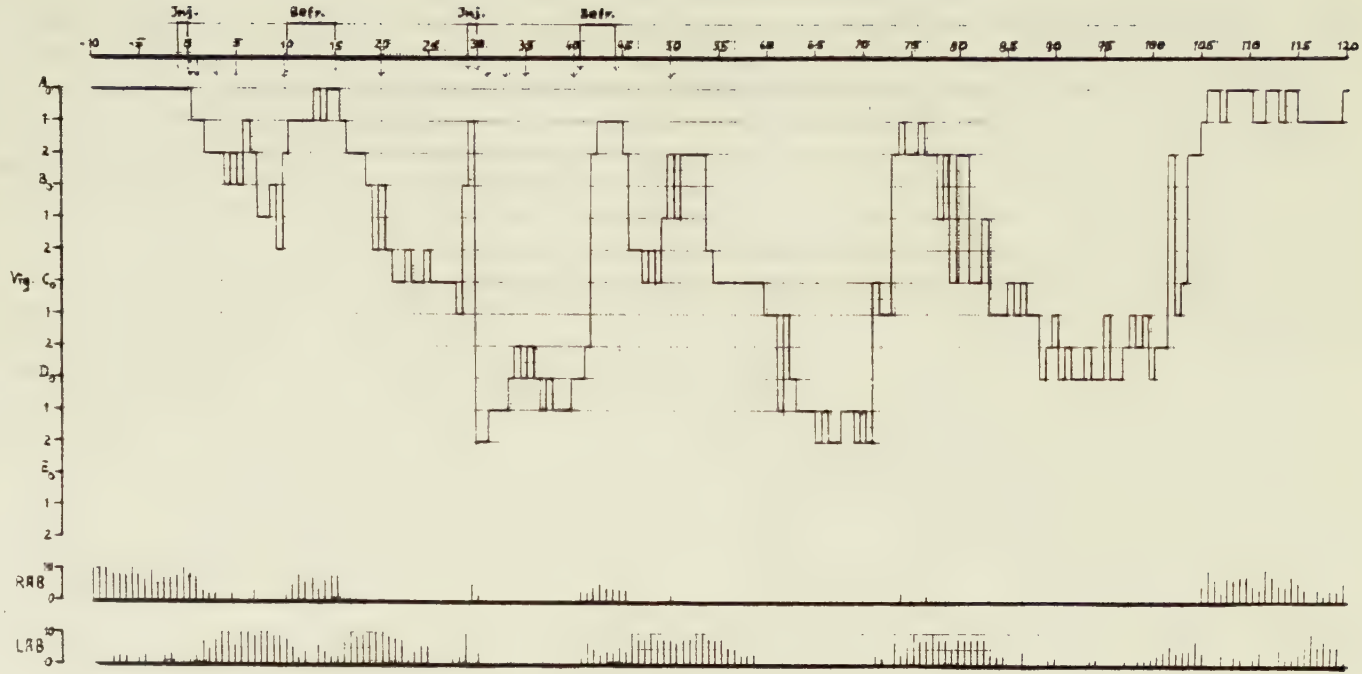
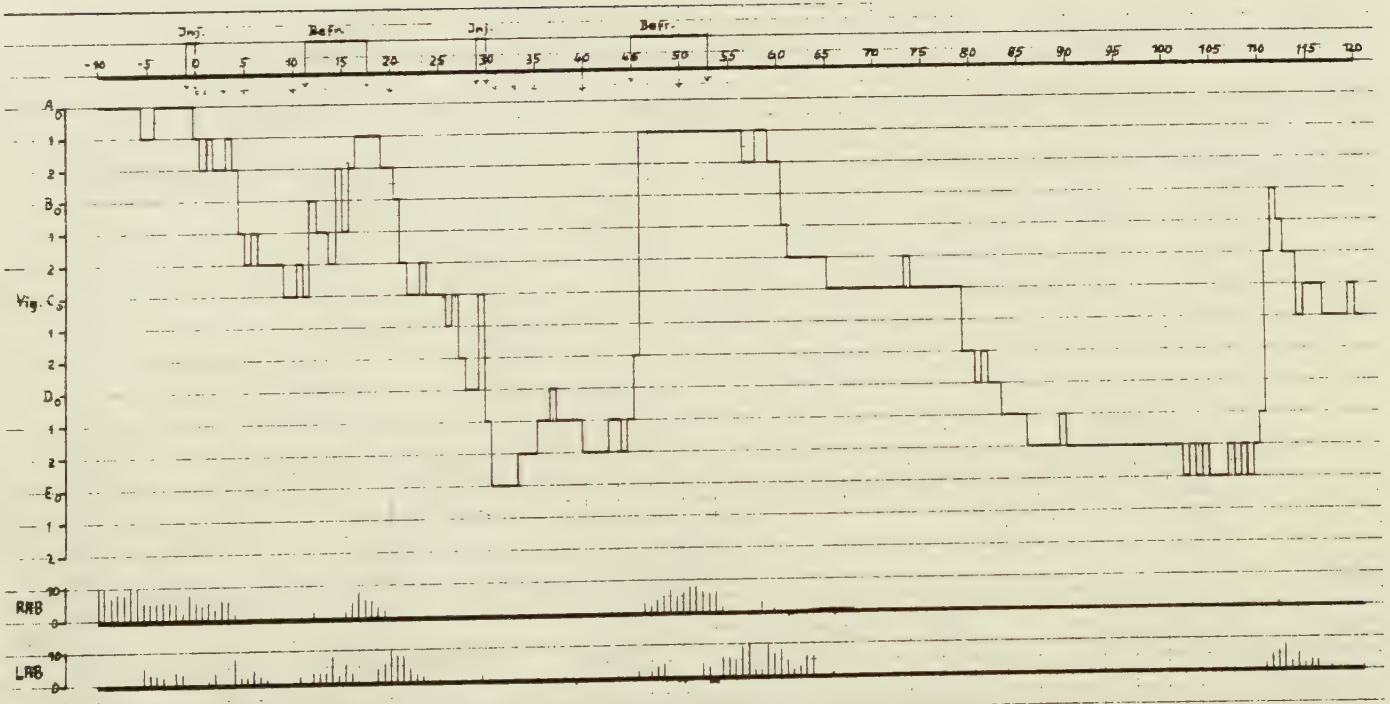

Inj.
Befr.
Inj.
Befr.
-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120
Vig.
A
B
C
D
E
RAB
LAB
V5a T.E.Ch. 24a d, 76kg
13.12.77
10,7mg Diazepam
1,12mg Etomidate
in 60sec.

Abb. 34



V5b TE.Ch. 24a ♂ 76 kg 15.12.77 1,07 mg Lormetazepam in 60 sec.
1,12 mg Etomidate

Abb. 35



V.6a TH.Jo.27a♂, 71kg 13.12.77 10mg Diazepam in 60sec.
1,05m Etomidate

Abb. 36

V6b
TH.Jo.27a♂,71kg
15.12.77
1mg Lormetazepam
1,05mg Etomidate
in 60sec.
RAB
LAB

Abb. 37

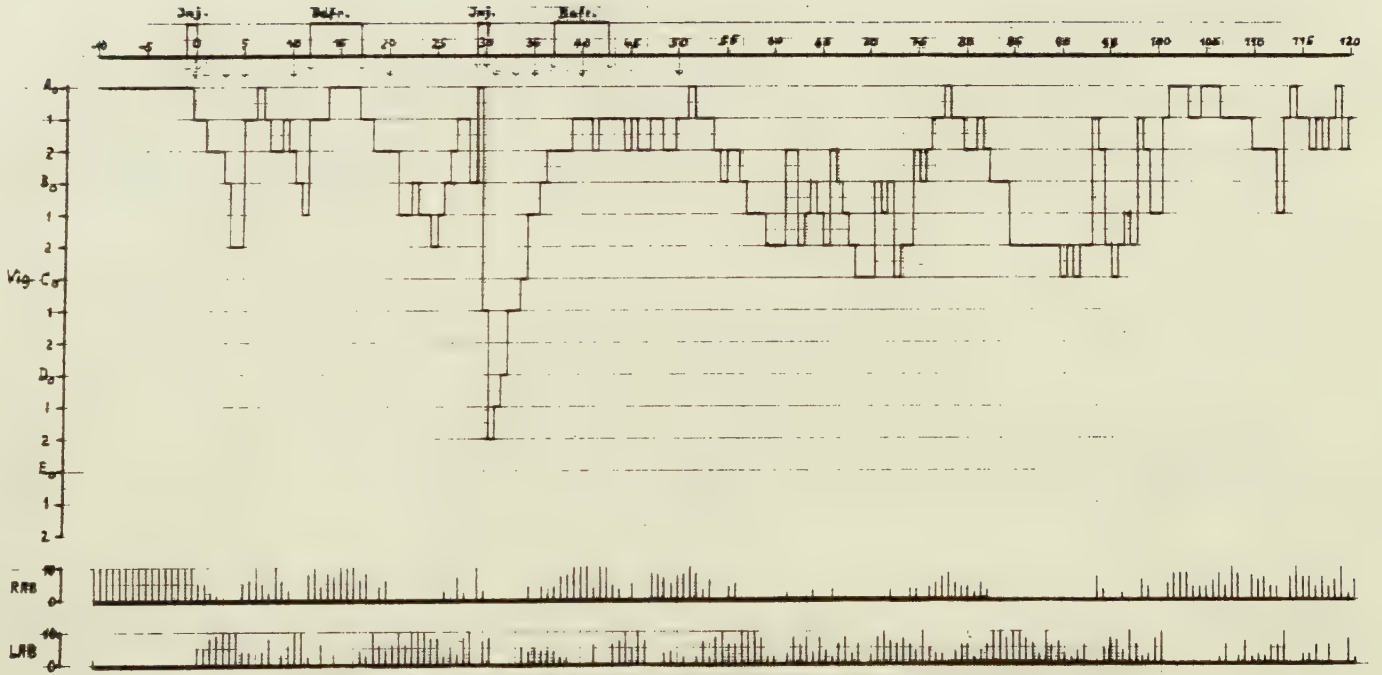
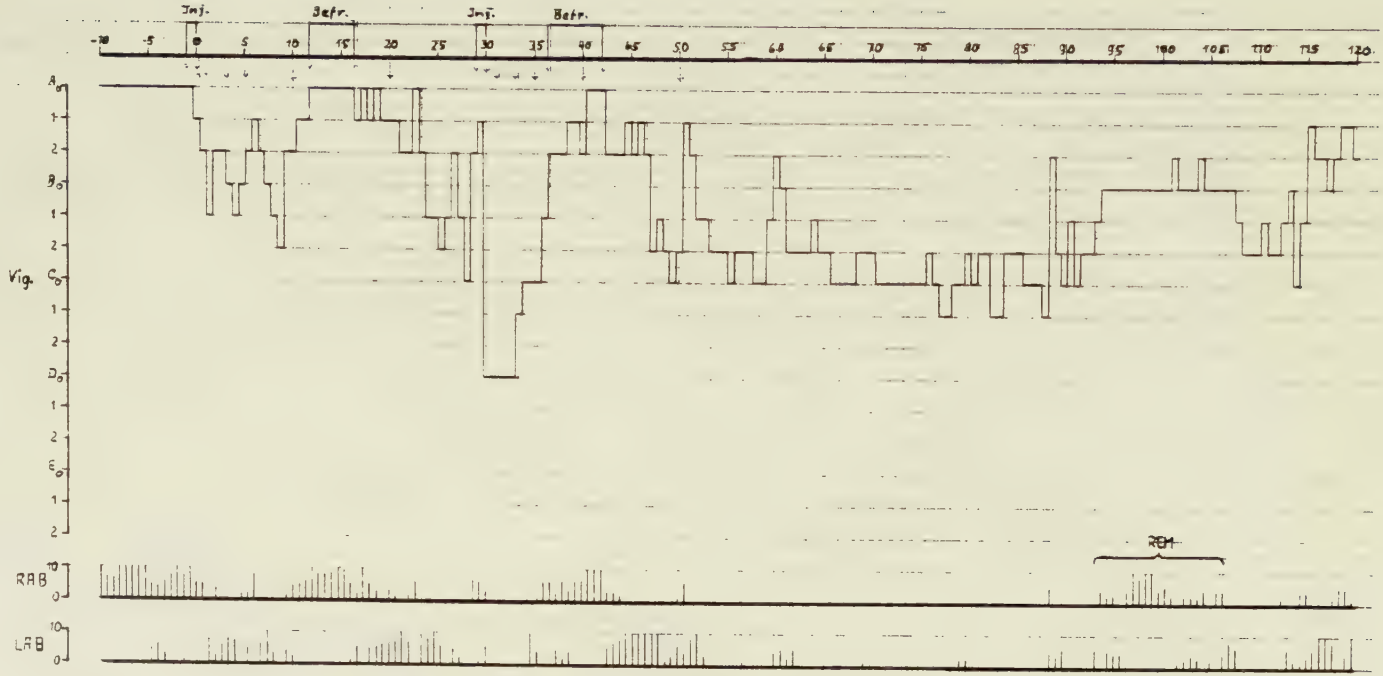

Inj.
Befr.
Inj.
Befr.
Vig.
RFB
LFB
V.7a Ri.Ra.35 ad 76kg
14.12.77
1,07mg Lormetazepam
1,12mg Etomidate
m60sec.

Abb. 38



V. 7b Ri. Re. 35 ad, 76 kg 17.12.77 10,7 mg Diazepam in 60 sec.
1,12 mg Etomidate

Abb. 39

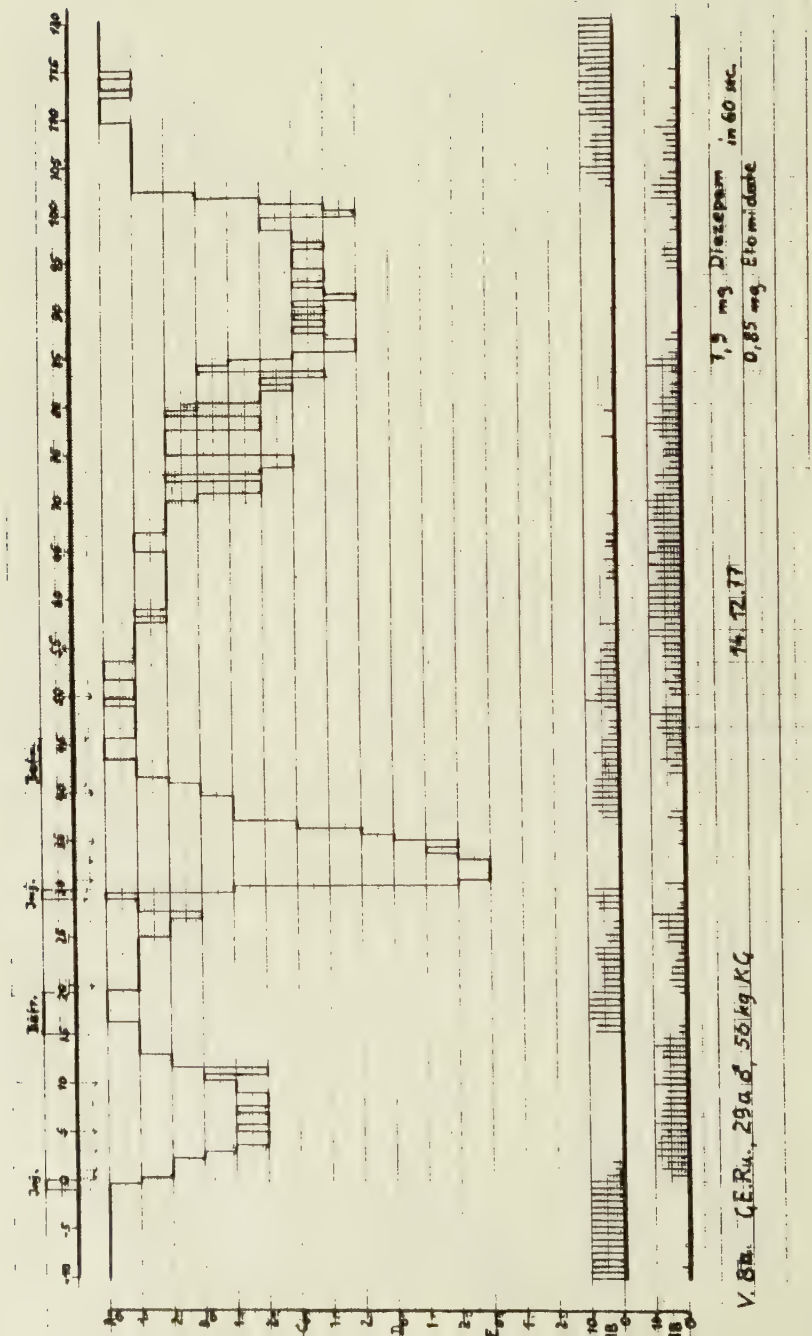
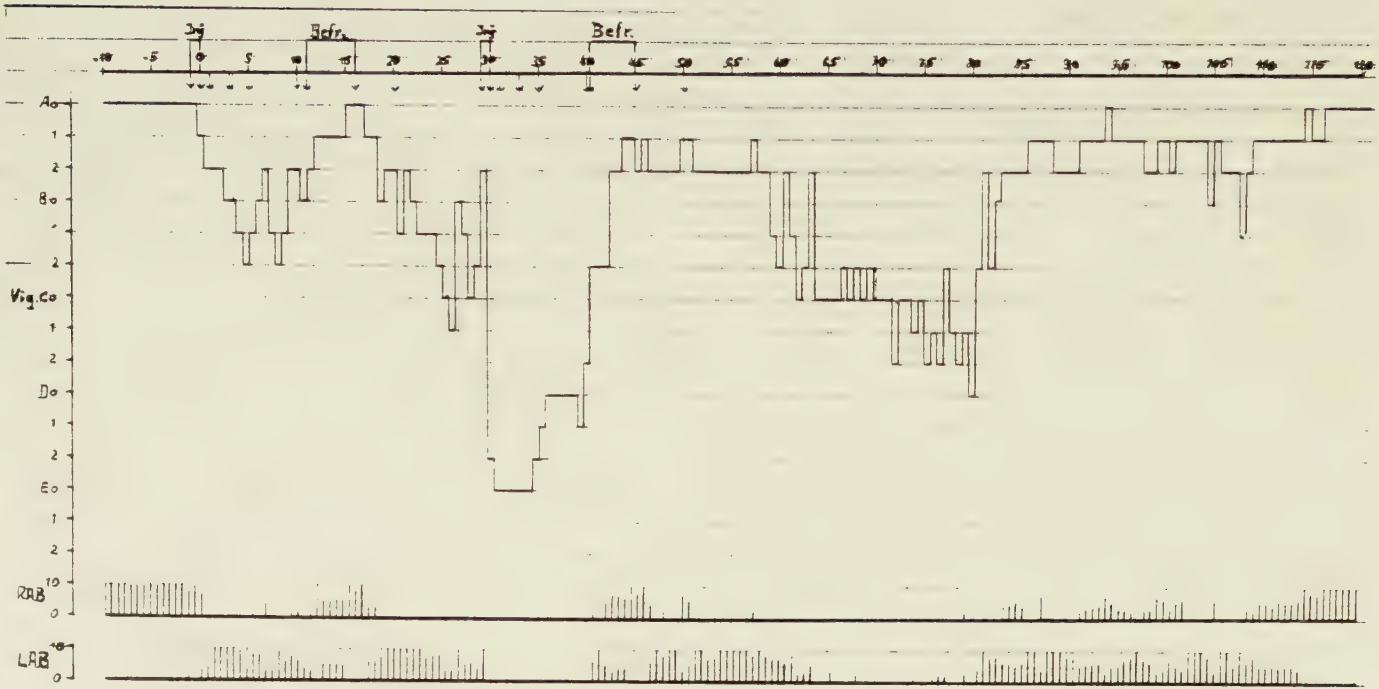

V. Bk. G.E.Ru., 29 a ♂, 56 kg KG
14.12.77
7,5 mg Diazepam in 60 sec.
0,85 mg Etomidate

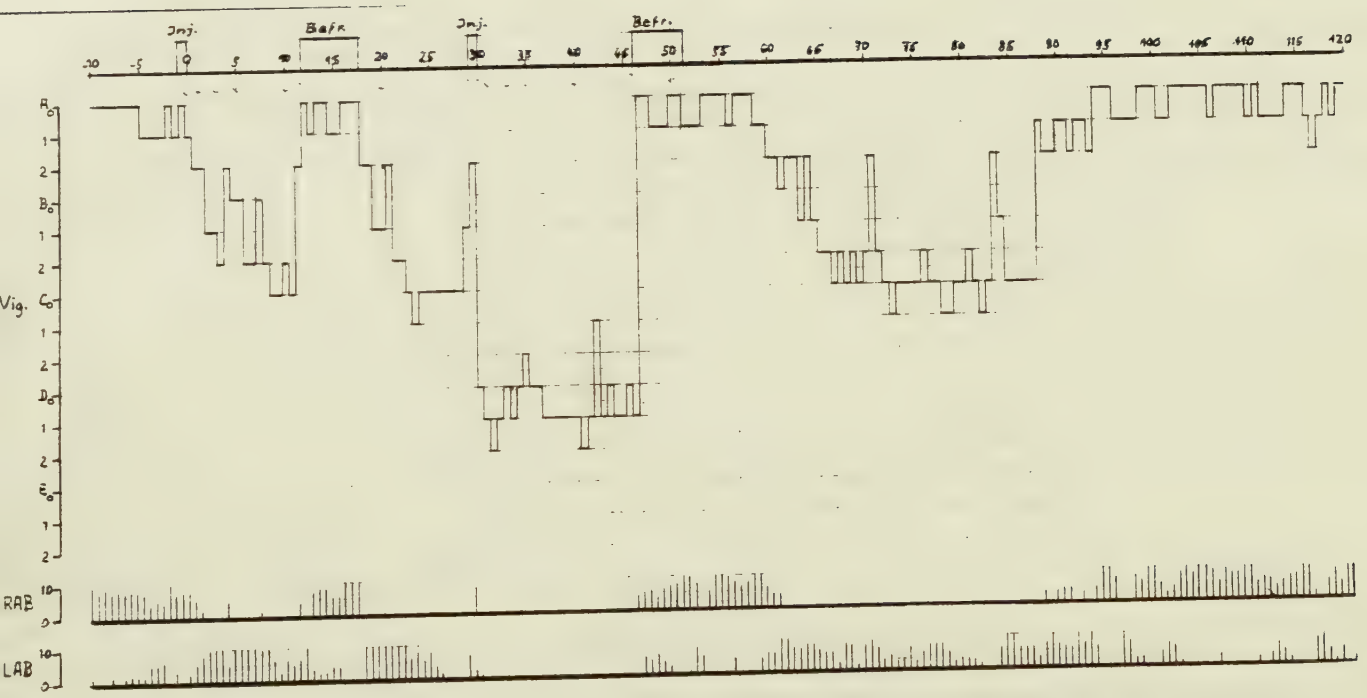
Abb. 40



V.8b GE Ru., 29 a. ♂, 56 kg KG 16. 12. 77

0,79 mg Lormetazepam
0,85 mg Etomidate
in 60 sec.

Abb. 41

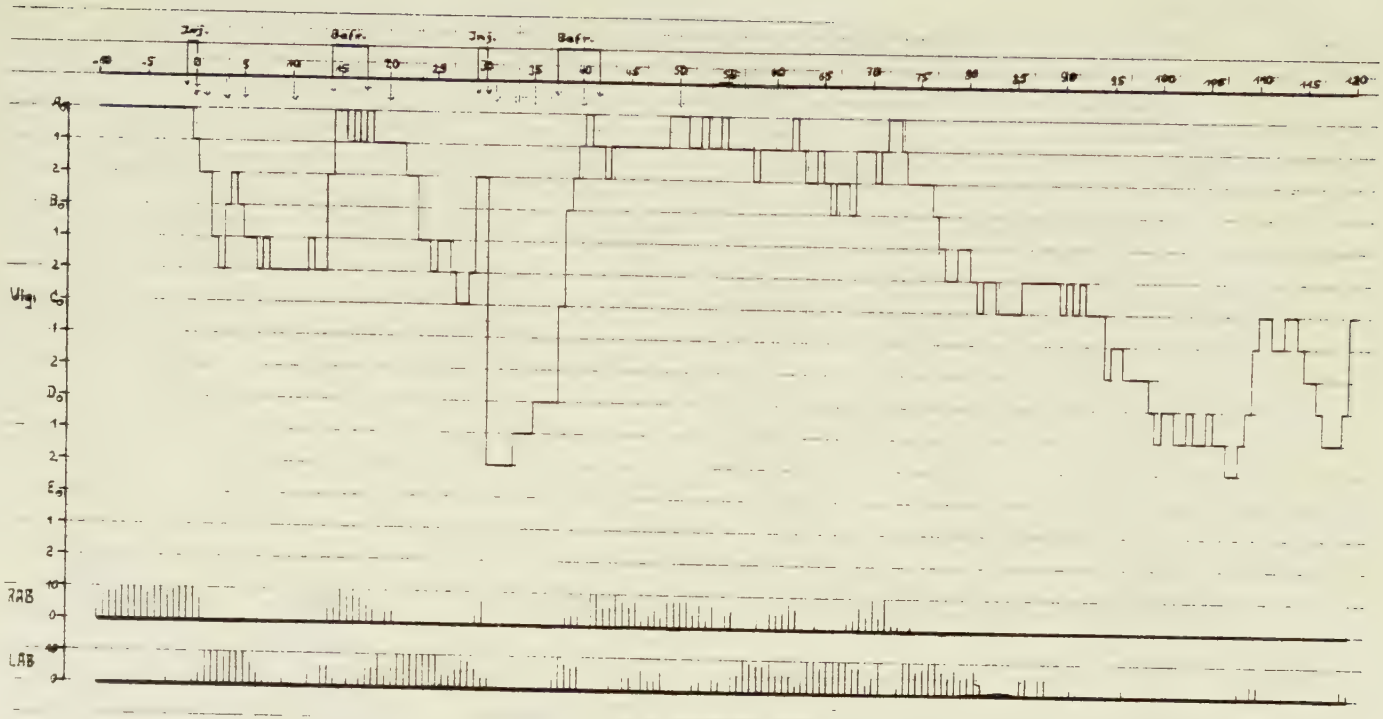


V. 9a MA. Eb. 22 a♂, 75 kg

14.12.77

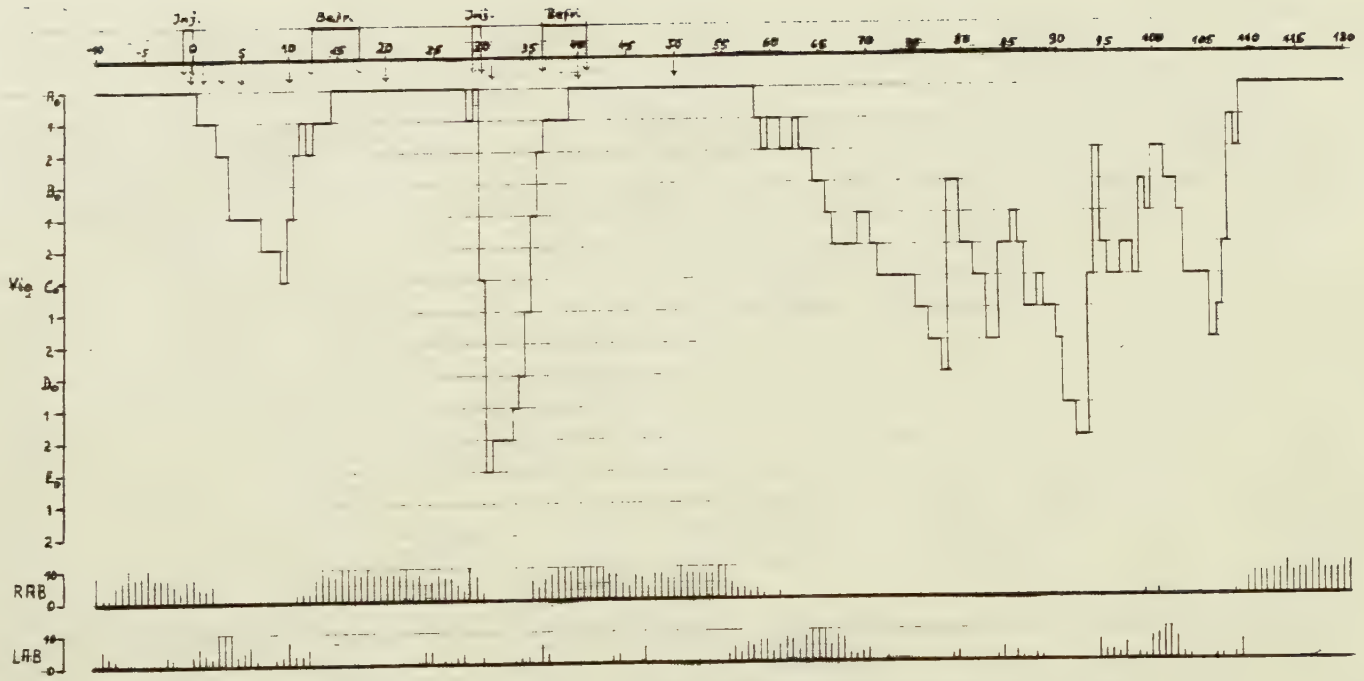
1,07 mg Lormetazepam in 60 sec
1,12 mg Etomidate

Abb. 42



V.9b MA. Eb. 22 ad. 75 kg 17.12.77 10,7 mg Diazepam in 60 sec.
1,12 mg Etamidate

Abb. 43

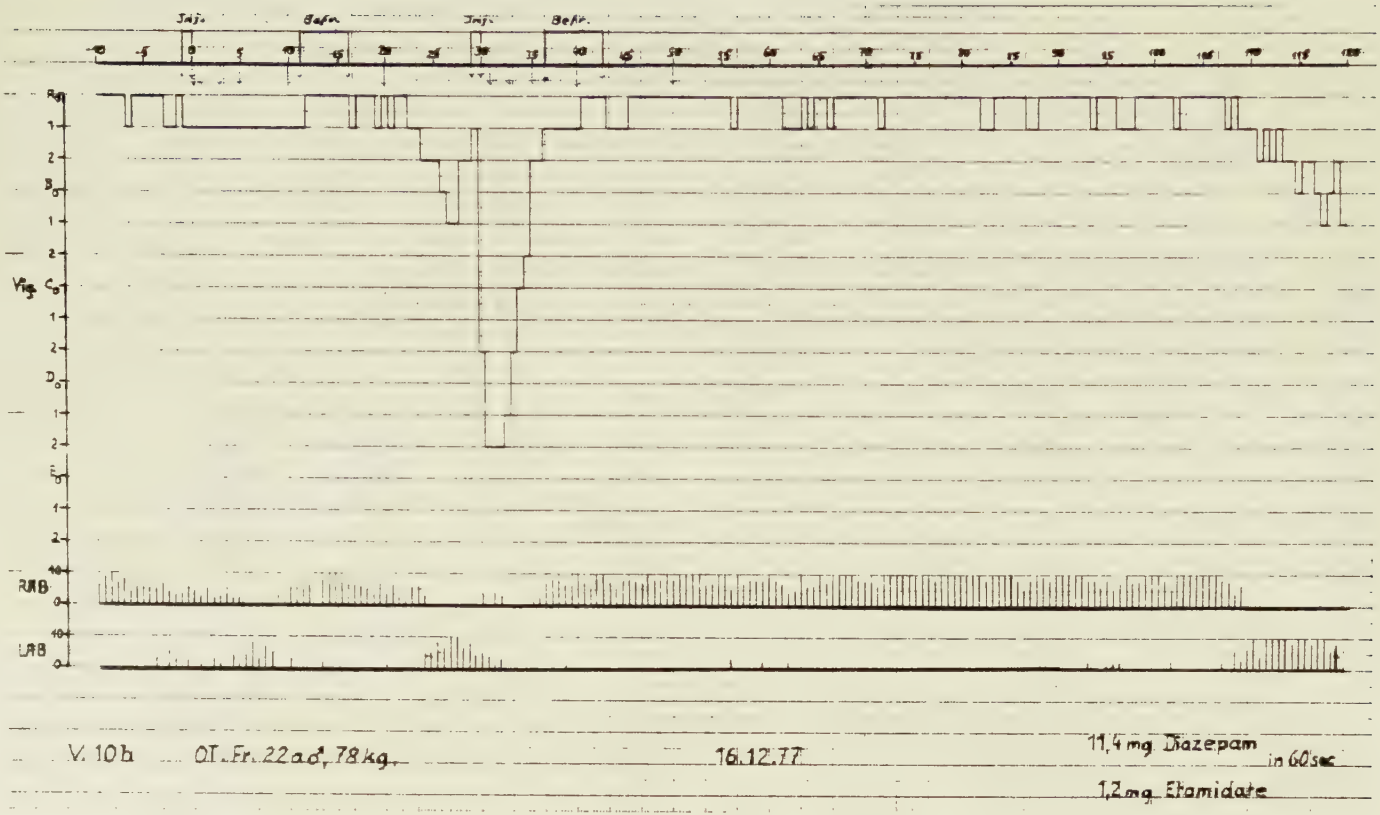


V. 10a OT. Fr. 22 a.d., 78 kg 14.12.77

1,14 mg Lormetazepam in 60 sec.

1,2 mg Etamidate

Abb. 44



V. 10 h ... OT. Fr. 22 a ♂, 78 kg, ... 16.12.77 ... 11,4 mg Diazepam in 60 sec
1,2 mg Etamidate

Abb. 45

8. L I T E R A T U R N A C H W E I S

1) Baust W.

Die bisherige Grundlagenforschung zur Physiologie von Schlaf und Traum.

Med. Monatsspiegel Merck 6, 132 (1973)

2) Bickford R.G., Klass D.W.

Eye Movement and the Elektroencephalogram; in: The Ocular System.

P.B. Hoeber Inc., New York (1964)

3) Chen G., Bohner B.

Anticonvulsant Properities of 1-(1-Phenyl cyclohexyl) piperidine HCl and certain other Drugs.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106, 632 (1961)

4) Dement W., Kleitmann N.

Cyclic Variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming.

Electroenceph. clin. Neurophysiol. 9, 673 (1957)

5) Doenicke A. et al.

Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnotikum.

Anaesthesist 22, 357 (1973)

6) Doenicke A.,Gabany D.,Lembke H.,Schürl-Bulich M.

Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v.Hypnotika Etomidate, Propanidid, Methohexital

Anaesthesist 23, 108 (1974)

7) Doenicke A.

Etomidate, a new hypnotic agent for intravenous application

Anaesthes. and Resuscit. 106, 25 (1977)

8) Doenicke A., Kugler J.

Etomidate - Erste klinische Prüfung eines neuen intravenösen Hypnotikums.

Unveröffentlicht, (1972)

9) Doenicke A., Lorenz W. et al.
Histaminrelease after intravenous application of short acting hypnotics.A comparison of Etomidate, Althesin, and Propanidid.
Brit. J. Anaesth. 45, 1097 (1973)

10) Doenicke A.
Etomidate
Anaesthesist 27, 51 (1978)

11) Fischl R.
Untersuchung der hypnotischen Wirkung verschiedener Dosierungen von Lormetazepam an präoperativen Patienten.
Dissertationsarbeit (1979)

12) Garattini S., Mussini E., Randall L.
The Benzodiazepines
Raven Press, New York (1973)

13) Garattini S.
Metabolism of Diazepam in Animals and Man.
Exc. Med., Int. Congress Series 180, 84 (1969)

14) Hellewell J.
Induction of Anaesthesia with Diazepam.Symposion London 30.6.1967
Wright & Sons Ltd., Bristol 47 (1968)

15) Hernandez-Peon R., Rojas-Ramirez J.
Central Mechanisms of Tranquillizing, Anticonvulsant and Relaxant Actions of Ro 4-5360.
Int. J. Neuropharmacol. 5, 263 (1966)

16) Herxheimer H., Schwab M., Spier H.W.
Die Prämedikation der Narkose.
Arzneim.brief 8, 21 (1974)

17) Heykants J., Brugmans J., Doenicke A.
On the pharmacokinetics of Etomidate in human volunteers: plasmalevels, metabolism and excretion.
Clin. Res. Rep. R 26490 1, (1973)

18) Hoffmann La Roche AG.
Valium Roche
Sammelreferat D, 33

19) Holdcroft A., Morgan M.,Whitwam J.G., Lumley J.
Effect of dose and premedication on induction complications with Etomidate.
Brit. J. Anaesth. 48, 199 (1976)

20) Hutschenreuter K., Beerhalter H.
Klinische Erfahrungen mit der Valium Kombinations-Narkose. In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie.
F. K.Schattauer, Stuttgart-New York 179, (1970)

21) Jansen P.A.J.,Niemegeers C.J.E.,Schellekens K.H.L.
Etomidate,...,a potent, short acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats.
Arzneimittelforschung 21, 1234 (1971)

22) Jommi G., Manitto P., Silanos M.A.
Metabolism of Diazepam in rabbits.
Arch. Biochem. 108, 334 (1964)

23) Kalbfleisch B.
Der hypnotische Effekt eines Benzodiazepinderivates nach intavenöser Applikation.
Dissertationsarbeit (1978)

24) Kaplan S.A., Jach M.L., Alexander K., Weinfeld R.E.
Pharmacokinetic Profile of Diazepam in Man Following single Intravenous and Oral Administration.
J. Pharmacol. Sci. 62, 1789 (1973)

25) Katz R.A., Aldes J.H., Rector M.
A new drug approach to muscle relaxation.
J. Neuropsychiatr. 3, 91 (1962)

26) Kugler J.
Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG - ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen.
Med. Monatsspiegel Merck, 6, 141 (1973)

27) Kugler J.
Indexwerte bestimmter Graphoelemente in Hypnogrammen.
Symp.: Die Quantifizierung des Elektroencephalogramms 2.Mai 1973, Jonguy sur Vevey

28) Kugler J., Doenicke A., Laub M.
The EEG after Etomidate.
Anaesthes. Resuscit. 106, 31 (1977)

29) Kugler J.
K - Komplexe. Leserforum.
EEG/EMG 4/1, 34 (1973)

30) Kugler J., Laub M.
Lambda waves during sleep, EEG.
Clin. Neurophysiol. 30, 168 (1971)

31) Lorenz W., Doenicke A. et al.
A sensitive and specific method for the determination of histamine in human wholeblood and plasma.
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 353, 911 (1972)

32) Lutz H.
Diazepam zur Operationsvorbereitung.
Anaesthesist 15/2, 42 (1966)

33) Marcucci F., Fanelli R., Frova M., Morselli P.L.
Levels of Diazepam in Adipose of Rats, Mice and Man.
Europ. J. Pharmacol. 4, 464 (1968)

34) Prosenz P.
Untersuchungen über das differenzierte Wirkungsspektrum von Lorazepam.
Therapiewoche 27, 3633 (1977)

35) Randall L.O. et al.
Pharmacological and clinical studies on Valium, a new psychotherapeutic agent of the Benzodiazepine class.
Curr. Ther. Res. 3/9, 405 (1961)

36) Randall L.O., Scheckel C.L., Banzinger R.I.
Pharmacology of the Metabolites of Chlodiazepoxide and Diazepam.
Curr. Ther. Res. 7, 590 (1965)

37) Rechtschaffen A., Kales A.
A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.
Public Health Service (1968)

38) Roth B., Green J.
The Lambda wave as a normal physiological phenomenon in the human EEG.
Nature 172, 864 (1953)

39) Sachs L.
Statistische Methoden
(1972)

40) Schering AG
SHF 312 - Spezielle Pharmakologie

41) Schering AG
Prüferinformation SHF 312
(1977)

42) Schmidt R.A.
Pharmacological studies on the afferent depolarization of the toad spinal cord.
Pflügers Arch. 277, 325 (1963)

43) Schuermans V. et al.
Multinational Evaluation of Etomidate for Anaesthesia induction. Conclusions and consequences.
Anaesthesist 27, 52 (1978)

44) Schwartz M.A., Koechlin B.A., Krol G.
Metabolism of Diazepam in Rat, Dog and Man.
Fed. Proc. 22/1, 367 (1963)

45) Stein L., Berger B.
Psychopharmacology of Lorazepam in Squirrel Monkey and Rat.
Drug Res. 21, 1073 (1971)

46) Sternbach L.H., Randall L.O., Banzinger R.F., Lehr H.
Structure-activity relationships in the 1,4-Benzodiazepines series.
Chemic. Const. and Pharmacodyn. Action II. (1967)

47) Sternbach L.H., Reeder E.
J. Organ. Chem. 26, 4936 (1961)

48) Stumpf C., Gogolák G., Huck S., Andics A.
Beeinflussung der Halothannarkose durch zentral dämpfende Pharmaka.
Anaesthesist 25, 579 (1976)

49) Stumpf C., Jindra R., Huck S., Ewers E.
Wechselwirkungen zwischen Stickoxydul und zentral dämpfend wirkenden Pharmaka.
Anaesthesist (1979)

50) Sussex J.N. et al.
Psychosomatics 2/4, 256 (1961)

51) Tornetta F.J.
Diazepam as pre-anaesthetic medication.
Anaesth. Analg. 44, 449 (1965)

52) Van der Kleijn E.
Kinetics of Distribution and Metabolism of Diazepam in Animals and Humans.
Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther. 182, 433 (1969)

53) Van der Kleijn E.
Protein Binding and Lipophilic Nature of Ataractics of the Meprobamate- and Diazepine Group.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 179, 225 (1969)

54) Watkins et al.

Subclinical response in vivo to intravenous anaesthetics: A potential undesirable immunological phenomenon.

Brit. J. Anaesth.

55) Wittschier M.

Studie über Blutgasveränderungen nach intravenöser Applikation von Diazepam oder SHF 312 (Lormetazepam) allein und nach zweizeitiger Injektion von Etomidate an freiwilligen Versuchspersonen.

Dissertationsarbeit (1978)

56) Woeller L.

Lormetazepam und Flunitrazepam im Vergleich. Elektroenzephalographische Vigilanzbestimmung nach Gabe von Lormetazepam.

Dissertationsarbeit (in Vorbereitung)

Für die Überlassung des Themas bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. A. Doenicke. Für die Auswertung des EEG danke ich Herrn Professor Dr. med. J.Kugler und Frau Laub. Bei der Fertigstellung der Arbeit halfen mir liebenswerterweise Frau G.Hauber und mein Vater.

LEBENSLAUF

Am 14. September 1950 wurde ich als dritter Sohn des Bundesbahn-Angestellten Josef Ebenberger und seiner Ehefrau Martha, geb. Wildfeuer, in München geboren. 1957 trat ich in die Volksschule ein und wechselte 1961 an das mathematisch-naturwissenschaftliche Erasmus Grasser Gymnasium über. Dort bestand ich 1970 das Abitur. Von 1972 bis 1973 leistete ich den zivilen Ersatzdienst an der Poliklinik in München ab. Im Wintersemester 1973 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München. 1975 bestand ich die ärztliche Vorprüfung - 1976, 1979 und 1980 die drei Abschnitte der ärztlichen Prüfung. Die Approbation erhielt ich am 12. Mai 1980.